Gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartspraktijk

STEPHANIE PAUWELS, Universiteit Gent, 2013-2015

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

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

ABSTRACT

Context - In 2013 werd er een herziening uitgevoerd van de richtlijn 'Maagklachten' door de Nederlandse Huisartsen Genootschap. Hierin werd voornamelijk de nadruk gelegd op het belang van een stapsgewijze opbouw van zuurremming bij maagklachten en, indien mogelijk, eveneens de stapsgewijze afbouw van protonpompinhibitoren (PPI) bij patiënten onder chronische therapie. Desondanks blijkt dat het aantal voorschriften van PPI in heel Vlaanderen jaarlijks stijgt.

Onderzoeksvraag - Met dit praktijkproject trachten we na te gaan welke factoren een rol spelen in het hoge aantal voorschriften en het hoge voortgezet gebruik van protonpompinhibitoren. Er wordt een antwoord gezocht op de vraag hoe deze factoren in de huidige praktijk kunnen worden aangepakt.

Methodologie - Initieel werd een oriënterend literatuuronderzoek uitgevoerd. De belangrijkste doelstelling hierbij was een idee te krijgen van de huidige richtlijnen omtrent het gebruik en afbouw van protonpompinhibitoren in de eerste lijn, de indicaties, de huidige voorschrijfgegevens, de veiligheid van deze medicatie op lange termijn en de verwachtingen hiervan bij patiënten. Vervolgens werd een kwantitatief onderzoek opgesteld waarbij 31 chronische PPI-gebruikers uit de opleidingspraktijk en 67 huisartsen een vragenlijst beantwoordden.

Resultaten - Uit de bevraging blijkt dat de meeste huisartsen PPI opstarten voor de correcte indicaties. Ook de kennis omtrent indicaties voor chronisch gebruik is correct bij de artsen die deelnamen aan de enquête. Tijdens de follow-up en afbouw van de medicatie wordt echter te weinig aandacht besteed aan het mogelijk optreden en opvangen van het rebound-fenomeen. Algemeen blijkt ook dat patiënten als belangrijkste reden van herval het heroptreden van de symptomen aangeven. Angst voor het terugkomen van deze symptomen is daarenboven ook de belangrijkste reden waarom patiënten afzien van afbouw of stopzetten van de medicatie.

Conclusie - De aanpak van chronisch PPI-gebruik in de huisartspraktijk kan succesvol worden beïnvloed door aanpak van zowel arts- als patiëntgerelateerde factoren. Zo is het opstellen van een goede praktijkrichtlijn, die zowel opstart door middel van step-up behandeling als begeleide afbouw van de medicatie omvat, een belangrijke factor. Het motiveren van de patiënt tot afbouw en correct en tijdig informeren over het mogelijk optreden en opvangen van het rebound-effect kunnen de afbouwpoging ondersteunen en het succespercentage verhogen.

INHOUDSTAFEL

LIJST MET FIGUREN EN TABELLEN 5
INLEIDING 6
LITERATUURSTUDIE 7
1 Methodologie 7
2 Resultaten 8
2.1 Epidemiologie van maagklachten [1-3] 8
2.2 Voorschrijfgegevens van PPI – kengetallen ambulante praktijk [2,4] 8
3 Huidige aanbevelingen in kader van PPI-gebruik [1,3,5-9] 9
3.1 Indicaties 9
3.2 'Step up' versus 'Step down' strategie bij maagklachten 9
3.3 Keuze en dosering van het PPI 10
3.4 Afbouw van protonpompinhibitoren en rebound-effect 10
4 PPI als maagprotectie in combinatie met niet-steroïdale anti-inflammatoire medicatie [1,3,5,10,11] 13
5 Veiligheid van PPI [1,3,7,8] 15
5.1 Maagcarcinoom 15
5.2 Fracturen 15
5.3 Pneumonie 16
5.4 Gastrointestinale infecties 16
5.5 Deficiënties 17
5.6 Interacties met clopidogrel 17
6 Verwachtingen van patiënten ten aanzien van gebruik van zuurremmers [6,12,13] 18
METHODOLOGIE 19
1 Onderzoeksveld 19
2 Onderzoekspopulatie 19
2.1 Inclusiecriteria 19
2.2 Exclusiecriteria 19
2.3 Selectie 20
3 Onderzoekstechniek 21
4 Gegevensverwerking 21
RESULTATEN 22
1 Analyse vragenlijsten patiënten 22
2 Analyse vragenlijsten artsen 25
DISCUSSIE 30
1 Conclusies en vergelijking met reeds verricht onderzoek 30
2 Sterktes en zwaktes van de studie 31

3 Betekenis van de uitkomsten voor de verdere praktijkvoering 32
3.1 Eigen opleidingspraktijk 32
3.2 Huisartsen 33
4 Suggesties voor verder onderzoek 33
DANKWOORD 34
REFERENTIES 35
LIJST VAN BIJLAGEN 36

LIJST MET FIGUREN EN TABELLEN

Figuur 1: Fysiologie regulatie van maagzuursecretie. 11
Figuur 2: RR en 95% betrouwbaarheidsinterval van hoge gastro-intestinale bloeding/perforatie geassocieerd met het gebruik van NSAID en totaal NSAID gebruik. 14
Figuur 3: Resultaten vragenlijst patiënten. Duur van gebruik van PPI. 22
Figuur 4: Resultaten vragenlijst patiënten. Reden voor opstart van PPI 23
Figuur 5: Resultaten vragenlijst patiënten. Extra onderzoek. 24
Figuur 6: Resultaten vragenlijst patiënten. Argumenten waarom men nooit getracht heeft te stoppen met PPI. 25
Figuur 7: Resultaten vragenlijst huisartsen. Opstart van maagzuurremmende medicatie. 26
Figuur 8: Resultaten vragenlijst huisartsen. Gebruik van PPI bij maagbelastende medicatie. 27
Figuur 9: Resultaten vragenlijst huisartsen. Type protonpompinhibitor. 27
Figuur 10: Resultaten vragenlijst huisartsen. Opstart van protonpompinhibitor. 28
Figuur 11: Resultaten vragenlijst huisartsen. Informeren over rebound-effect. 28
Figuur 12: Resultaten vragenlijst huisartsen. Extra onderzoek. 29

Tabel 1: Los Angeles Classificatie van refluxoesofagitis. 12
Tabel 2: Medicatie die het risico op maagcomplicaties kunnen verhogen cfr. NHG standaard. 13
Tabel 3: Verschillende types protonpompinhibitoren. 20

INLEIDING

Als huisarts is het belangrijk om op de hoogte te blijven van recente veranderingen op gebied van de geneeskunde. Zo zijn er richtlijnen ontwikkeld die vaak herzien worden en die ondersteuning kunnen bieden bij het uitoefenen van de huisartsgeneeskunde. In 2013 werd er een herziening uitgevoerd van de richtlijn 'Maagklachten' door de Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG). Hierin werd voornamelijk de nadruk gelegd op het belang van een stapsgewijze opbouw van zuurremming bij maagklachten en, indien mogelijk, eveneens de stapsgewijze afbouw van protonpompinhibitoren (PPI) bij patiënten onder chronische therapie.

Uit eigen ervaring van de huisartsenstages en in de eigen opleidingspraktijk kwam echter naar voren dat starten met zuurremming vaak niet conform de richtlijnen gebeurde en dat het aantal chronische PPI-gebruikers behoorlijk hoog bleek te zijn. Vaak werd er aan het einde van de raadpleging nog snel een herhalingsrecept gevraagd. Wanneer er dan navraag werd gedaan naar hoe lang de patiënt dit al nam en of dit nog steeds noodzakelijk was, bleek dit eerder nooit te zijn nagegaan. Sommige patiënten gaven aan nooit een stoppoging te hebben ondernomen of absoluut niet zonder deze medicatie te kunnen. Dit intrigeerde me, voornamelijk door de grote tegenstrijdigheden met de nieuwste richtlijnen. Uiteindelijk bleek ook dat het aantal voorschriften van protonpompinhibitoren in heel Vlaanderen jaarlijks stijgt. Welke factoren zijn hiervoor verantwoordelijk?
Worden PPI's dan te vaak voor andere indicaties voorgeschreven? Wordt er al vaak afbouw toegepast door huisartsen en gebeurt dit conform de huidige richtlijnen? Wordt dit dan vaak ook als succesvol ervaren en wat is de mening en ervaring van patiënten hierover?
De uiteindelijke doelstelling van deze deelvragen is een antwoord te kunnen formuleren op volgende hoofdvraag:
'Welke factoren spelen een rol in het hoge aantal voorschriften en het hoge voortgezet gebruik van protonpompinhibitoren?'

LITERATUURSTUDIE

1 Methodologie

Alvorens het eigen onderzoek aan te vatten werd een oriënterend literatuuronderzoek uitgevoerd.
De belangrijkste doelstelling hierbij was een idee te krijgen van de huidige richtlijnen omtrent het gebruik en afbouw van protonpompinhibitoren in de eerste lijn, de indicaties, de huidige voorschrijfgegevens, de veiligheid van deze medicatie op lange termijn en de verwachtingen hiervan bij zowel artsen als patiënten.

De zoektocht werd gestart vanuit de CEBAM digital library for health en door middel van het watervalprincipe werden allereerst de guidelines opgezocht.
Hierbij kwamen vooral de NHG-standaarden, de BCFI transparantiefiches, CBO-richtlijnen, Clinical Knowledge Summeries, EBM practice net, Farmaka en de RIZIV-richtlijnen aan bod. Behalve bij deze laatste was het onderwerp hiervoor 'maagklachten'. De aanbevelingen vanuit het RIZIV waren rechtstreeks gebaseerd op het gebruik van protonpompinhibitoren.
Wat betreft de huidige voorschrijfgegevens werd beroep gedaan op de farmaceutische kengetallen, te vinden via de RIZIV website. Ook de Intego-registratie werd geraadpleegd ter controle van de incidentiecijfers en het aantal voorschriften per jaar voor 'medicatie tegen peptisch ulcus en GER'.

Vervolgens werd in de Clinical Evidence en de Cochrane Library specifieker gezocht naar systematische reviews. Termen die hiervoor voornamelijk gebruikt werden waren 'proton pump inhibitor' en 'GORD'. Ook werd beroep gedaan op de samenvattingen te vinden op de 'Up To Date'-website.
Daarnaast werden de eerder genoemde termen in combinatie met 'primary care', 'indications', 'rebound', 'withdraw', 'dependency', 'step down', 'safety', 'long term effects', 'overuse', 'adverse effects' en 'patient perspective' opgezocht via de bibliografische databank Pubmed.

Wat betreft de selectie van de guidelines werd vooral gekeken of deze te weerspiegelen zijn op een Vlaamse eerstelijnspopulatie. De richtlijn waar de meeste nadruk op gelegd werd, is deze van de Nederlandse Huisartsen Genootschap. De onderzoeksvragen vervat in de extra noten bij deze standaard omvatten reeds veel nuttige en betrouwbare informatie.
Wat betreft de meer specifieke literatuur werd vooral de kwaliteit van het onderzoek nagegaan in de zin van omvang van de uitgevoerde studies, al dan niet placebo-gecontroleerd,

vergelijkbare studies wanneer het een meta-analyse betreft en dergelijke meer. Er werd tevens rekening gehouden met de publicatiedatum en het jaartal van uitvoering van de studies.

2 Resultaten

2.1 *Epidemiologie van maagklachten* [1-3]

Protonpompinhibitoren worden voornamelijk in kader van maagklachten voorgeschreven. 'Maagklachten' is een breed begrip en kan in de huisartspraktijk verscheidene vormen aannemen. Zo kan men een onderscheid maken tussen zuurbranden, regurgitatie, epigastrische pijn, misselijkheid of opgeblazen gevoel.
De klachten zijn aldus divers en kunnen naargelang de oorzaak nogmaals worden onderverdeeld in gastro-oesofagale refluxziekte of oesofagitis (20-25%), ulcus (5%), functionele maagklachten (60-70%), carcinomen van maag en slokdam (<1%) of andere zeldzamere oorzaken.
Het optreden van symptomen blijkt niet recht evenredig met de aanwezigheid van letsels. In de eerste lijn vertonen de meeste patiënten een endoscopie-negatieve refluxziekte.

De prevalentie van maagklachten zou in de eerste lijn 2 à 5% van alle consultaties uitmaken. Volgens de Intego-registratie bedroeg het aantal nieuwe gevallen van 'zuurbranden', 'maagpijn' en 'indigestie/dyspepsie' in de Belgische huisartspraktijk tussen 2008 en 2010 respectievelijk 2,55, 3,33 en 2,44 per duizend patiënten per jaar voor de man, en 2,43, 4,96 en 2,88 per duizend patiënten per jaar voor de vrouw.

2.2 *Voorschrijfgegevens van PPI – kengetallen ambulante praktijk* [2,4]

Wanneer men kijkt naar de voorschrijfgegevens van PPI in de ambulante praktijk in Vlaanderen, ziet men dat het globale volume blijft toenemen over de jaren. In vergelijking met 2004 zag men in 2012 een verdubbeling in volume. Ondanks de aanbevelingen voor goed gebruik, die in 2010 werden geformuleerd, ziet men geen daling noch stabilisatie van de gebruiksvolumes.
Er is een stijgend gebruik van maagzuurremmers in functie van de leeftijd.

Volgens de Intego-registratie bedraagt het aantal patiënten in de huisartspraktijk met minstens 1 voorschrift per jaar voor 'medicatie tegen peptisch ulcus en GER' bij vrouwen 12,74% en bij mannen 10,42% in 2010.

Wanneer we kijken naar het type PPI, zien we dat in 2013 het aandeel van pantoprazole belangrijker wordt, en nu voor het eerst omeprazole overschrijdt.

3 Huidige aanbevelingen in kader van PPI-gebruik [1,3,5-9]

3.1 *Indicaties*

Volgens de RIZIV-aanbevelingen, opgesteld in 2010, zijn protonpompremmers geïndiceerd bij de behandeling van gastro-oesofagale reflux met symptomen, refluxoesofagitis, gastroduodenaal ulcus, eradicatie van Helicobacter Pylori, de preventie van ulcera bij risicopatiënten die behandeld worden met NSAID en het syndroom van Zollinger-Ellison. Bijgevolg zijn functionele dyspepsie of met NSAID behandelde patiënten die geen verhoogd risico vormen op ulceraties geen goede indicatie voor het gebruik van PPI.
Algemeen komt dit overeen met de richtlijnen volgens NHG, farmacotherapeutisch kompas, BCFI Transparantiefiches en andere richtlijnen in kader van maagklachten.
De prevalentie van peptische ulcera daalt ten gevolge van algemene eradicatie van H. Pylori, dit resulteert in een grotere proportie niet-ulceratieve functionele dyspepsie en milde gastro-oesofagale reflux binnen de gastrointesinale aandoeningen. Desondanks zien we toch een toename van het gebruik van PPI's over de jaren. Dit doet vermoeden dat deze medicatie vaak voorgeschreven wordt voor andere dan de aanbevolen indicaties.

3.2 *'Step up'- versus 'Step down'- strategie bij maagklachten*

Bij de medicamenteuze aanpak van maagklachten komen vaak 2 verschillende strategieën naar voren. Dit is de 'step-up'- en de 'step-down'-strategie.
Step-up is een methode waarbij men tracht symptoomcontrole te bekomen door initieel te starten met een antacidum, bij onvoldoende effect over te schakelen naar een antihistaminicum of vervolgens een PPI als derde stap. Bij de 'step-down'-strategie gaat men exact omgekeerd te werk.
Bij onderzoek in de eerste lijn werd geen voordeel gevonden van een van beide strategieën ten aanzien van de verlichting van de symptomen. De NHG raadt aan omwille van de vergelijkbare effectiviteit te opteren voor de 'step-up'-strategie. Dit doordat men hiermee het aantal PPI-gebruikers kan beperken, wat ook positieve implicaties heeft op de kosten.
Deze conclusies werden gebaseerd op de resultaten van de DIAMOND-studie. Dit is een RCT die in de eerste lijn werd uitgevoerd tussen oktober 2003 en januari 2006 bij 664 patiënten, ouder dan 18 jaar die hun huisarts consulteerden voor een eerste episode van dyspeptische klachten. Dit onderzoek toonde aan dat step-up en step-down gelijkwaardig zijn bij empirische therapie van maagklachten. Bij de step-up-groep zou 66% van de patiënten uiteindelijk geen PPI nodig hebben. Voordeel hiervan is dat hiermee onnodig chronisch gebruik kan worden voorkomen.
De step-up-therapie bleek uiteindelijk meer kosteneffectief na 6 maanden bij patiënten met een

eerste presentatie van dyspepsie, in vergelijking met de step-down-therapie. Desondanks ervaarden patiënten die een initieel empirische therapie met PPI ondergingen een snellere verlichting van de symptomen, voornamelijk in de subgroep met refluxsymptomen. Daarenboven vervaagt echter het verschil in kosteneffectiviteit wanneer men rekening houdt met de kostprijs van de generische producten.
Rekening houdend met het grote aantal patiënten die mogelijk onnodig langdurig op PPI blijven staan, de moeilijke afbouw omwille van onder andere het rebound-effect en de nevenwerkingen die van PPI's gekend zijn, zou de step-up-methode ook in Vlaanderen de voorkeur kunnen genieten.

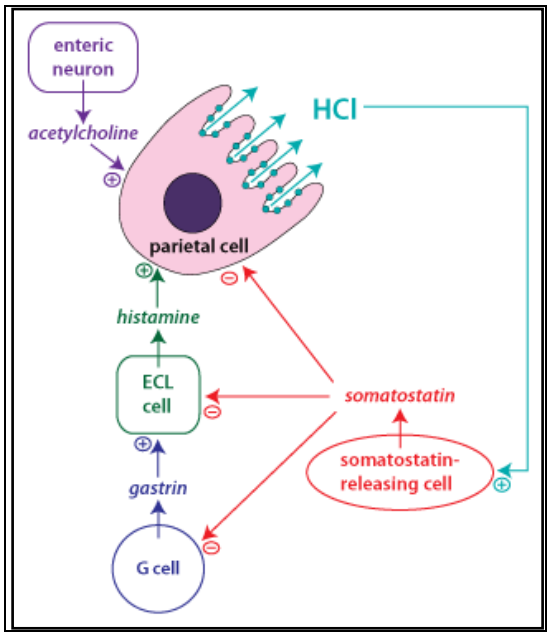
3.3 *Keuze en dosering van het PPI*

Tussen de verschillende PPI's onderling kan men geen of nauwelijks relevante verschillen in effectiviteit aantonen.
De standaard dagdosis van PPI's zijn onderling wel verschillend. Op basis van de indicatie werden in de RIZIV-aanbevelingen verschillende dagdosissen gesuggereerd.
Volgens de Koninklijke Nederlandse Maatschappij der bevordering der Pharmacie worden in Nederland volgende standaard dagdosissen gehanteerd: esomeprazol 30mg, lansoprazol 30mg, omeprazol 20mg, pantoprazol 40mg en rabeprazol 20mg.
De PPI's zijn identiek qua structuur en werkingsmechanisme, maar verschillen dus wel qua equivalente dosering ten aanzien van de effectiviteit. Dit komt doordat hun farmacokinetische eigenschappen verschillen (biologische beschikbaarheid, piek plasma concentratie en excretieroute).
Omwille van de lagere kosten voor dit product, raadt de NHG omeprazole 20mg als voorkeur aan bij de medicamenteuze behandeling van maagklachten met PPI's.

3.4 *Afbouw van protonpompinhibitoren en rebound-effect*

Na het stopzetten van PPI's werd in verschillende studies een 'rebound-fenomeen' waargenomen. Dit is het kortdurend en krachtig optreden van de zuurgerelateerde klachten na abrupt staken van de medicatie.
Het mechanisme hiervoor is terug te vinden in de fysiologie van de regulatie van zuursecretie in de maag. (Figuur 1)
Voedsel stimuleert de G-cellen waarbij gastrine wordt geproduceerd. Gastrine stimuleert op zich de enterochromaffiene-achtige cel (ECL-cel) in de maag ter productie van histamine, wat de pariëtale cellen in de maagwand tot zuurproductie aanzet. Hierdoor daalt de pH. Deze lage pH geeft een negatieve feedback aan de G-cel waardoor uiteindelijk de ECL-stimulering en

bijgevolg ook de zuurproductie mindert.
Door gebruik van PPI ontstaat een hoge pH in de maag. Dit stimuleert de G-cel, wat kan leiden tot hyperplasie van de ECL-cellen met een hogere histamineproductiecapaciteit.
PPI's geven een sterke binding aan de protonpomp waardoor een vrij complete zuurblokkade ontstaat. Dit is sterker dan bij antihistaminica waardoor er meer ECL-celhyperplasie optreedt en de rebound-klachten langer kunnen duren bij PPI dan bij antihistaminica (gemiddeld 2-4 weken na stop).



Figuur 1: Fysiologie regulatie van maagzuursecretie.
(Bron: beschikbaar via http://courses.washington.edu/conj/bess/acid/acidreg.html)

Het rebound-effect speelt mogelijk een belangrijke rol bij het falen van afbouw of stop van PPI bij patiënten met langdurig gebruik.
Onnodig chronisch gebruik van PPI's moet onder andere omwille van deze reden worden voorkomen. De NHG definieert chronisch gebruik als gebruik van de standaarddosering gedurende meer dan 180 dagen in het voorafgaande jaar. Deze is volgens de Nederlandse richtlijn enkel geïndiceerd bij maagbescherming, het Zollinger-Ellison-syndroom, een barrettoesofagus of oesofagitis met endoscopische refluxoesofagitis graad C of D volgens de Los Angeles Classificatie. (Tabel 1)

Type:	***Beschrijving van de mucosale schade zichtbaar bij endoscopie:***
Graad A	Één (of meer) mucosale laesies niet langer dan 5 mm, die zich niet uitbreiden tussen de toppen van twee mucosale plooien.
Graad B	Één (of meer) mucosale laesies langer dan 5 mm, die zich niet uitbreiden tussen de toppen van twee mucosale plooien.
Graad 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.
Graad D	Één (of meer) mucosale laesies waarbij tenminste 75% van de omtrek is betrokken.

Tabel 1: Los Angeles Classificatie van refluxoesofagitis. [9]

Men raadt aan bij het opstellen van een herhalingsrecept steeds de indicatie van chronisch zuurremmergebruik te beoordelen en zo nodig een afbouwstrategie aan te bieden.
Ook wordt meerdere keren aangehaald dat informeren van de patiënt in verband met het mogelijke rebound-effect, de voordelen van stoppen of minderen (lagere kost, minder polyfarmacie, minder nevenwerkingen en interacties) en het aanbieden van mogelijke alternatieven (antacidum/H2-receptorantagonist of zo nodig gebruik met het minst sterk zuurremmende medicijn) van belang zijn voor een succesvolle afbouw of stop van de medicatie.
Men adviseert een dosishalvering van PPI en vervolgens gebruik om de dag met het volledig stoppen van het product in 3 weken.
Zoals reeds aangehaald kan bij patiënten waarbij stoppen onmogelijk is geadviseerd worden om enkel ‘zo nodig’ gebruik te proberen met het minst sterk zuurremmende medicijn.

4 PPI als maagprotectie in combinatie met niet-steroïdale anti-inflammatoire medicatie [1,3,5,10,11]

(Het gebruik van selectieve NSAID's ter preventie van maagcomplicaties valt buiten het bestek van dit onderzoek en zal aldus niet worden besproken.)

Er zijn verschillende geneesmiddelen die met enige voorzichtigheid dienen te worden gebruikt bij patiënten met een peptisch ulcus, zowel actief als in de voorgeschiedenis. (Tabel 2)

Zo kan de gastro-intestinale toxiciteit van niet-selectieve NSAID's ernstige complicaties veroorzaken, zeker wanneer deze in combinatie met anti-aggregantia of anticoagulerende medicatie worden ingenomen. Preventie van NSAID-geïnduceerde gastro-intestinale schade is dus een belangrijk issue.

Tabel: Medicatie die het risico op maagcomplicaties kunnen verhogen:	
Anticoagulans	Venlafaxine
Trombolyticum	Duloxetine
P2Y12-remmer (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)	Spironolacton
NSAID	Trazodon
Systemisch werkend glucocorticoïd	Kaliumzout
SSRI	Mucolyticum
Chloralhydraat	

Tabel 2: Medicatie die het risico op maagcomplicaties kunnen verhogen cfr. NHG-standaard [1]

Associatie van een niet-selectief NSAID met een PPI is één van de medicamenteuze maatregelen die in dit kader gebruikt kan worden als maagbescherming.
Men dient hierbij wel te weten dat protonpompinhibitoren het risico van ulcera met complicaties kunnen verminderen, maar niet wegnemen. Daarom is het steeds belangrijk om in eerste instantie na te gaan of het NSAID eventueel kan worden gestopt of vervangen door een ander, minder gastro-intestinaal toxisch, medicament.
De NHG raadt aan om, indien de patiënt in de voorgeschiedenis een peptisch ulcus had en een NSAID moet gebruiken, de Helicobacter pylori-status na te gaan. Dit kan eventueel in de voorgeschiedenis worden teruggevonden of, indien onbekend, door nieuwe diagnostiek worden bekomen. Zo nodig dient H.Pylori eradicatiebehandeling plaats te vinden bij deze patiënten om zo de ulcusrecidiefkans te verkleinen.

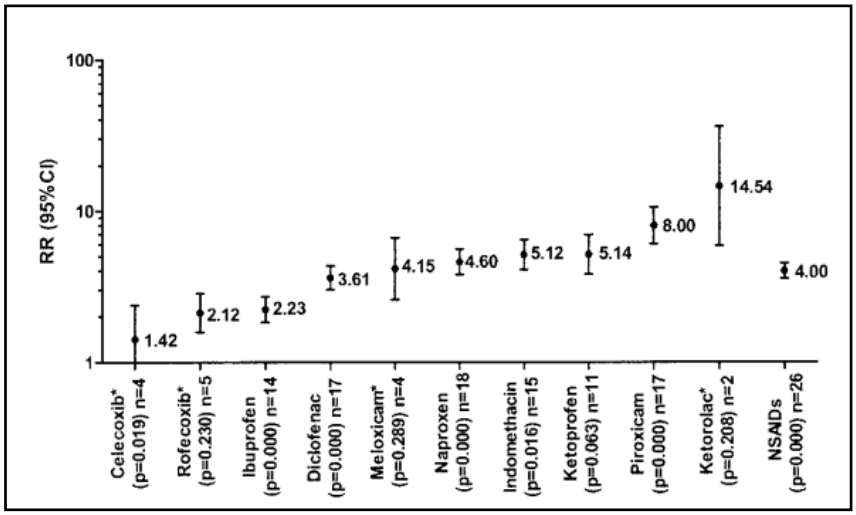
Wat betreft de medicamenteuze maagbescherming, wordt er een onderscheid gemaakt tussen patiënten met en zonder een verhoogd risico op maagcomplicaties. Patiënten met een verhoogd risico komen in aanmerking voor de associatie van een PPI samen met het te nemen NSAID, ter preventie van maagcomplicaties.

Er is een verhoogd risico wanneer de patiënt voldoet aan één van de risicofactoren. In de aanbevelingen voor goed gebruik noemt het RIZIV volgende risicofactoren: leeftijd hoger dan 65 jaar, belangrijke co-morbiditeit (door de NHG verder omschreven als reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes), antecedenten van ulcus pepticum of ulcus met complicaties zoals bloeding of perforatie, combinatie van NSAID met corticoïden, acetylsalicylzuur, ander anti-aggregans of een anticoagulans.

Andere hier niet vernoemde factoren die het risico op maagcomplicaties kunnen verhogen, zijn het concomitant gebruik van SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodone of spironolactone, een hogere dosering van een niet-selectief NSAID.

De genoemde risicofactoren werken cumulatief, dus het risico stijgt als er meer factoren aanwezig zijn.

Elk niet-selectief NSAID geeft een verhoogd risico op maagcomplicaties, hoewel dit risico tussen de verschillende types kan verschillen en, zoals reeds bij de risicofactoren aangehaald, toeneemt met een hogere dosering en langduriger gebruik. Wanneer we kijken naar het type NSAID, blijkt Ibuprofen het risico op gastro-intestinale complicaties het minst te verhogen in vergelijking met andere niet-selectieve NSAID's.



Figuur 2: Relatieve Risico en 95% betrouwbaarheidsinterval van hoge gastro-intestinale bloeding/perforatie geassocieerd met het gebruik van NSAID en totaal NSAID-gebruik van gepubliceerde studies sinds 1990. Kopie van Masso Gonzales et al. uit 'Variability Among Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding'. [11]

In functie van preventie werden volgende PPI's geregistreerd om tijdens de duur van de inname van het NSAID gebruikt te worden: omeprazole aan een dagdosis van 20mg, esomeprazole aan een dagdosis van 20mg, pantoprazole aan een dagdosis van 20mg of lanzoprazole aan een dagdosis van 30mg.

5 Veiligheid van PPI [1,3,7,8]

5.1 *Maagcarcinoom*

Een belangrijke bezorgdheid omtrent chronisch gebruik van PPI's is de mogelijke associatie met maagcarcinoom. Het mechanisme hierachter is dat een door Helicobacter Pylori geïnduceerde chronische gastritis een atrofische gastritis kan veroorzaken, welke een risicofactor vormt voor het ontwikkelen van maagcarcinoom.
Langdurig gebruik van PPI werd enkel geassocieerd aan het ontwikkelen van atrofische gastritis bij H.Pylori-positieve patiënten.
Als gevolg hiervan raadt de NHG aan om bij alle patiënten die een langdurige behandeling met PPI's ondergaan de H.Pylori-status na te kijken en zo nodig te eradiceren.
In een aanbeveling van de Amerikaanse FDA werd geconcludeerd dat hier echter onvoldoende evidentie voor bestaat. Men raadt hierbij aan om niet routinematig de H.Pylori-status bij deze patiënten na te gaan doordat het risico op ontwikkeling van atrofische gastritis klein is en in de zeldzame patiënt die het ontwikkelt de klinische consequenties onzeker zijn. Deze aanbeveling werd gebaseerd op een controlled trial waarbij 155 patiënten willekeurig werden behandeld met anti-reflux chirurgie of omeprazole. Na 3 jaar werden geen significante verschillen geobserveerd in de ontwikkeling van atrofie of het voorkomen van intestinale metaplasie bij H.Pylori-geïnfecteerde patiënten.
De NHG vermeldt dat de prevalentie van atrofische gastritis bij H.Pylori-positieve patiënten wordt geschat op ongeveer 1% per jaar. Het precieze risico op het ontstaan van metaplasie is inderdaad onbekend en laag, maar zou kunnen worden verkleind door middel van eradicatietherapie.

5.2 *Fracturen*

Er wordt de laatste jaren meer en meer gespeculeerd over het mogelijke verband van langetermijn gebruik van PPI met een verhoogd fractuurrisico. Dit verhoogde risico zou te wijten zijn aan malabsorptie van calcium ten gevolge van hypochloorhydrie, met als gevolg beïnvloeding van de osteoclastfunctie.

2 recente meta-analyses onderzochten dit fractuurrisico en toonden een verhoogd risico voor heupfracturen en wervelfracturen bij PPI-gebruikers in vergelijking met niet- of vroegere gebruikers. Er bleek geen tijdsverband tussen het optreden van fracturen en PPI-gebruik korter of langer dan 1 jaar. In beide meta-analyses bestaat er echter een statistisch significante en klinische heterogeniteit. De gevonden associatie is bijgevolg ook zwak.
De 'Nurses' Health Study' rapporteerde eveneens over de mogelijke associatie van heupfracturen en protonpompinhibitoren. Hierbij werden 79899 postmenopauzale vrouwen geïncludeerd. Het risico op heupfracturen bij vrouwen die regelmatig PPI's gebruikten gedurende de laatste 2 jaar, was 36 percent hoger in vergelijking met niet-gebruikers. Men kon echter geen significant verhoogd risico aantonen bij niet-rokers die PPI's gebruiken.
Een recente prospectieve cohortstudie uit 2013 kon geen verband aantonen tussen chronisch PPI gebruik en een daling in de botdensiteit.
De studies vertonen echter allen belangrijke tekortkomingen. Dit maakt dat er slechts zwak bewijs is voor een mogelijk verband tussen PPI's en een verhoogd fractuurrisico, waardoor geen definitieve conclusies mogelijk zijn. Desondanks moeten de resultaten ertoe aanzetten rekening te houden met mogelijke extra risicofactoren voor fracturen en dient men een risico-batenverhouding voor een langetermijnbehandeling met PPI's af te wegen.

5.3 *Pneumonie*

Het risico op community-acquired pneumonie bij PPI-gebruikers blijkt gestegen, echter vooral tijdens het begin van het gebruik.
Verschillende observationele studies konden dit verband aantonen. Eveneens het aantonen van een dosisresponsrelatie, waarbij een hogere dosis PPI sterker geassocieerd was met pneumonie, ondersteunen een mogelijk causaal verband.
De geobserveerde associatie kan echter beïnvloed zijn door confouding zoals door het feit dat patiënten welke PPI krijgen voorgeschreven mogelijks nog andere, niet-geobserveerde, gezondheidsklachten hebben die kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van een pneumonie, zoals gastro-oesofagale reflux.

5.4 *Gastrointestinale infecties*

Een bezorgdheid die bij iedere vorm van maagzuurremming speelt, is het verhoogde risico op gastrointestinale infecties, doordat maagzuur in normale omstandigheden beschermt tegen infecties. PPI's kunnen eveneens de werking van leukocyten beïnvloeden wat het infectierisico ook op deze manier kan verhogen.

Een meta-analyse uit 2012 van 42 observationele studies, vond dat PPI-gebruik significant geassocieerd was met een verhoogd risico op infectie met Clostridium Difficile-infectie, evenals recurrente infecties hiermee. Ook een systematische review uit 2007 kon dit verband aantonen. Echter ook hier was er significante heterogeniteit tussen de onderzoeken in beide meta-analyses. Eveneens voor wat betreft infecties met Salmonella en Campylobacter Jejuni werden associaties gerapporteerd. Een direct causaal verband is echter niet aantoonbaar.
De Amerikaanse FDA rapporteerde hierover een 'Safety alert'. Hierin waarschuwt men aan de diagnostiek van C. Difficile te denken bij patiënten met aanhoudende diarree en PPI-gebruik. Men raadt eveneens aan, omwille van onder andere deze reden, een PPI in de laagste dosis voor een zo kort mogelijke periode in overeenstemming met de indicatie voor te schrijven.

5.5 *Deficiënties*

Bezorgdheden omtrent het effect van chronisch PPI-gebruik op ijzer en vitamine B12-absorptie werden sinds enkele jaren geuit, hoewel hiervoor voorlopig geen directe associatie kon worden aangetoond. Enkel in bepaalde subgroepen met atrofische gastritis, achloorhydrie of Zollinger-Ellison-syndroom zou een lagere vitamine B12-spiegel zijn waargenomen, echter zonder klinisch relevante verschijnselen.

5.6 *Interacties met clopidogrel*

Een aantal onderzoeken zouden een interactie hebben aangetoond tussen clopidogrel en omeprazol of esomeprazol. Gelijktijdig gebruik zou een halvering van het actieve metaboliet van clopidogrel veroorzaken ten gevolge van de interactie via het cytochroom P450(CYP-) enzym. Hierdoor kan de anti-aggregerende werking worden beïnvloed en kan men concluderen dat dit een negatief effect kan hebben op cardiovasculaire eindpunten.
De uitgevoerde onderzoeken konden tot nu toe enkel maar de farmacokinetische interacties aantonen, echter wat betreft harde eindpunten, zoals bv. incidentie van infarct, kan voorlopig geen klinisch relevante interactie worden aangetoond.
Desondanks beveelt de NHG voorzichtigheidshalve aan om bij hoogrisico-patiënten die reeds clopidogrel of acetylsalicylzuurderivaten gebruiken, eerder pantoprazol als PPI voor te schrijven als maagprotectie.

6 Verwachtingen van patiënten ten aanzien van gebruik van zuurremmers [6,12,13]

Wat betreft de verwachtingen van patiënten ten aanzien van het gebruik van zuurremmers, is niet veel recente literatuur te vinden. De beperkte studies die werden gepubliceerd hadden allen eenzelfde besluit. De reden voor gebruik van de maagzuurremmers in deze studies is meestal zuurbranden.
Patiënten met dyspepsie ervaren ernstige beperkingen in de activiteiten van het dagelijks leven, zowel op sociaal als op professioneel gebied. Behandeling door middel van maagzuurremmers wordt door de meeste patiënten als zeer effectief ervaren. Dit brengt met zich mee dat er een enorm grote therapietrouw is en de bereidheid tot stoppen minimaal blijkt te zijn. Indien er toch pogingen worden ondernomen tot stop of afbouw mislukken deze bijna altijd. Mogelijk heeft het rebound-effect hierbij een groot aandeel. Dit fenomeen staat bij PPI's nog meer op de voorgrond dan bij H2-receptor antagonisten.
De arts heeft een belangrijke rol bij het informeren en nagaan van de verwachtingen van de patiënt. Dit om ontevredenheid over de behandeling of het onnodig langdurig gebruik van zuurremmers zoveel mogelijk te voorkomen.

Gezien het stijgende verbruik van PPI's ondanks het stabiliseren of verminderen van het aantal indicaties hiervoor, kunnen we suggereren dat PPI's vaker worden voorgeschreven buiten de hiervoor geregistreerde indicaties.
Stopzetten van het gebruik blijkt ook moeilijk waardoor chronisch gebruik frequent voorkomt. Hierbij spelen zowel arts- als patiëntgerelateerde verwachtingen en problemen mee.
In deze masterproef tracht ik na te gaan welke aspecten hieraan ten grondslag kunnen liggen en welke maatregelen aan de oplossing zouden kunnen bijdragen.

METHODOLOGIE

1 Onderzoeksveld

Het betreft een kwaliteitsverbeterend praktijkproject.
Enerzijds werd er een patiëntenenquête afgenomen. Deze werd verricht in een groepspraktijk in de gemeente Lille met 2 vaste artsen in associatie, een huisarts-in-opleiding en een praktijkassistente. De praktijk kent een zeer grote gevarieerde patiëntenpopulatie met gemiddeld 2.000 GMD's.

Daarnaast werd een artsenenquête afgenomen bij huisartsen uit de regio en huisartsen/HAIO's verbonden aan het ICHO.
Huisartsen uit de regio betreffen de artsen verbonden aan de huisartsenwachtpost regio Turnhout (HVRT).

2 Onderzoekspopulatie

2.1 *Inclusiecriteria*

De te implementeren patiënten voor dit onderzoek zijn patiënten uit de opleidingspraktijk, tussen 18 en 80 jaar, die in de voorbije 5 jaar minimaal gedurende 6 maanden protonpomp-inhibitoren hebben gebruikt.
Het betreft hier enkel de maagzuursecretie-inhibitoren die individueel als dusdanig gebruikt worden. Het gaat hier dus niet om de combinatievorm met een NSAID, zoals deze te vinden is in de vorm met Naproxen en Esomeprazole onder de merknaam Vimovo.

2.2 *Exclusiecriteria*

Patiënten uit de opleidingspraktijk die jonger zijn dan 18 jaar of ouder dan 80 jaar;
patiënten uit de opleidingspraktijk die protonpomp inhibitoren minder dan 6 maanden gebruiken;
patiënten uit de opleidingspraktijk die langdurig protonpomp inhibitoren gebruikten, maar dit in de voorbij 5 jaar niet meer innamen.

2.3 *Selectie*

Patiëntenenquête

De patiënten werden geselecteerd door de behandelende arts uit de praktijk. Dit gebeurde door middel van een zoekopdracht via het EMD-programma 'Medsoft'. Er werd een oplijsting gemaakt van alle patiënten die in de afgelopen 5 jaar een protonpompinhibitor (Tabel 3) via het EMD-programma kregen voorgeschreven. Deze geselecteerde patiënten werden door hun arts telefonisch gecontacteerd met de vraag of de onderzoeker toegang krijgt tot zijn of haar medisch dossier en de data anoniem mag gebruiken voor onderzoek. Uit deze lijst werden handmatig de patiënten geselecteerd die reeds langer dan 6 maanden de medicatie kregen voorgeschreven. Uiteindelijk werden 60 patiënten weerhouden en schriftelijk uitgenodigd om deel te nemen aan de enquête. 31 hiervan leverden tijdig de ingevulde enquête in. De 29 resterende patiënten antwoordden niet en/of wensten niet deel te nemen aan de studie.
Er dienden geen patiënten te worden geëxcludeerd.

Type protonpompinhibitoren
- Esomeprazole - Lanzoprazole - Omeprazole - Pantoprazole - Rabeprazole

Tabel 3: Verschillende types protonpompinhibitoren

Artsenenquête

De artsen verbonden aan de huisartsenwachtpost regio Turnhout werden via de algemene mailinglijst van de HVRT aangeschreven en uitgenodigd om via de meegeleverde link de online enquête in te vullen.
De huisartsen en HAIO's verbonden aan het ICHO werden via een mededeling op het ICHO-platform uitgenodigd om via de meegeleverde link de online enquête in te vullen.
Er werd geen onderscheid gemaakt tussen de 2 aangeschreven groepen.
In totaal werden 73 ingevulde enquêtes geregistreerd. 6 hiervan werden volledig blanco gelaten en werden uit de studie verwijderd. De overige 67 werden in de studie verwerkt.

3 Onderzoekstechniek

Het gaat om een kwantitatief onderzoek waarbij 2 vragenlijsten werden opgesteld. (Cfr. bijlage) De geselecteerde patiënten kregen een vragenlijst, voorzien van een informatie- en toestemmingsformulier, opgestuurd. De ingevulde lijsten werden via de post of persoonlijk terug binnengeleverd op de praktijk.

In de vragenlijst voor patiënten werd gepeild naar het huidige gebruik van protonpomp-inhibitoren, de indicaties, de duur van het gebruik en de opvolging. Er werd nagegaan of men reeds eerder trachtte om te stoppen dan wel af te bouwen met de medicatie, op welke manier dit gebeurde en wat de motivatie hiertoe was. Ook de succesgraad van deze afbouwpoging werd nagevraagd met eventuele argumentatie voor herval.
Er werd eveneens gepeild naar de huidige motivatie tot afbouw of stop. De patiënten die aangaven gemotiveerd te zijn tot afbouw worden op een later tijdstip gecontacteerd om medisch begeleide afbouw toe te passen en te komen tot een nieuw behandelingsplan.

In de vragenlijst voor artsen werd nagegaan voor welke indicaties PPI's worden voorgeschreven, op welke manier maagzuurremming wordt toegepast, hoe follow-up al dan niet gebeurt en of afbouw of stop van de medicatie worden toegepast. Daarnaast wordt gepeild naar de ervaringen met afbouw van protonpompinhibitoren en mogelijk bijkomend onderzoek.

4 Gegevensverwerking

De verwerking van de vragenlijsten gebeurde aan de hand van een SPSS-analyse.
De patiëntenenquêtes werden genummerd en kregen een unieke code in het programma. Op deze manier konden de resultaten anoniem verwerkt worden, met de mogelijkheid om door de behandelende arts terug te koppelen naar het medisch dossier van de patiënt. De verkregen antwoorden werden handmatig ingegeven en de data werden geanalyseerd met het SPSS-programma. Deze werden vervolgens gekoppeld aan een Excel-document, waarin de in deze masterproef terug te vinden grafieken werden opgesteld.

RESULTATEN

In deze sectie worden de belangrijkste resultaten die werden bevonden uit de patiënten- en artsenenquêtes vermeld. De overige data kunnen worden geraadpleegd in de Appendix.

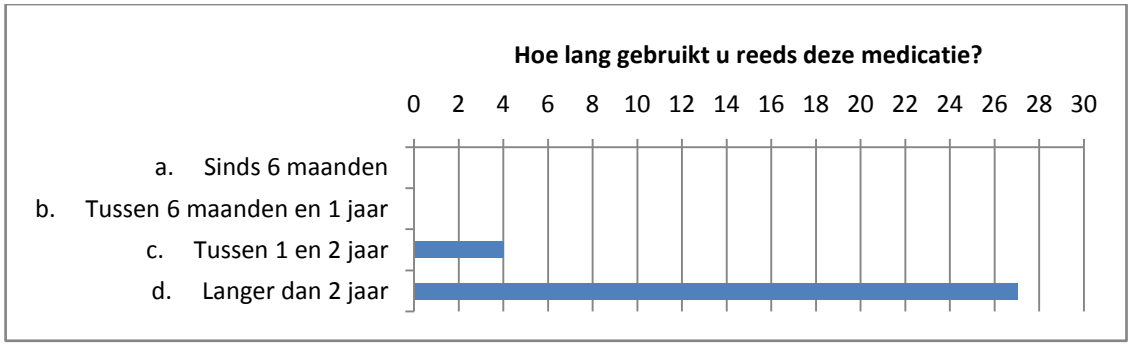
1 Analyse vragenlijsten patiënten

Situering

Aan de studie namen 31 patiënten deel. Hiervan zijn er 19 vrouwen en 11 mannen. 1 werd niet ingevuld wat betreft geslacht en leeftijd.

De leeftijd van de deelnemende patiënten varieerde van 21 tot 77 jaar. De gemiddelde leeftijd bedroeg 56 jaar (54,8 jaar bij de vrouwen en 58,2 jaar bij de mannen).

In de studie werden enkel patiënten geïncludeerd die gedurende minimaal 6 maanden een PPI innamen. Uit de resultaten blijkt dat de meeste patiënten echter reeds langer dan 2 jaar het PPI gebruiken, dit betreft 27 van de 31 patiënten. De overige 4 gebruiken de medicatie tussen 1 en 2 jaar. (Figuur 3)



Figuur 3: Resultaten vragenlijst patiënten. Duur van gebruik van PPI.

Type van het gebruikte PPI

In de onderzochte praktijk werden voornamelijk 3 verschillende PPI's door de patiënten ingenomen. Omeprazole was het meest gebruikte product (15x) , gevolgd door Esomeprazole (13x). Pantoprazole werd 5 maal aangeduid als 'huidig of ooit ingenomen product'.

Lanzoprazole of Rabeprazole werd door de onderzochte populatie niet gebruikt.

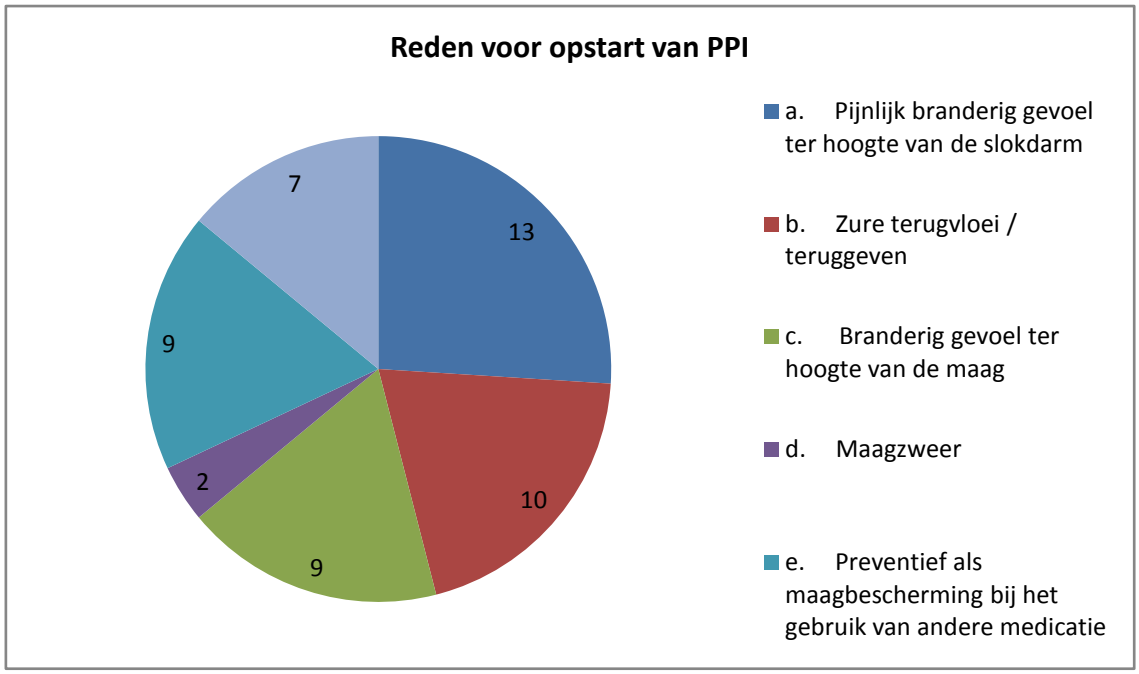
De dosering gebeurt overwegend via een inname van 1x per dag aan een gemiddelde dagdosis van 20mg.

30 van de 31 patiënten gebruikten dit geneesmiddel enkel op voorschrift van de arts.

Indicaties voor gebruik

Wat betreft de reden van gebruik, werd het product bij in respectievelijk 13, 10 en 9 gevallen voorgeschreven voor branderig gevoel retrosternaal, zure reflux en epigastrische brandende pijnklachten. Slechts 2 maal werd het in kader van een vastgestelde maagzweer voorgeschreven. Wat betreft het preventief gebruik als maagbescherming bij andere medicatie werd 9 maal een PPI om deze reden opgestart. 7 maal werd er aangegeven dat de zuurremmers ook voor een andere oorzaak werden gebruikt. Volgende oorzaken werden opgegeven:

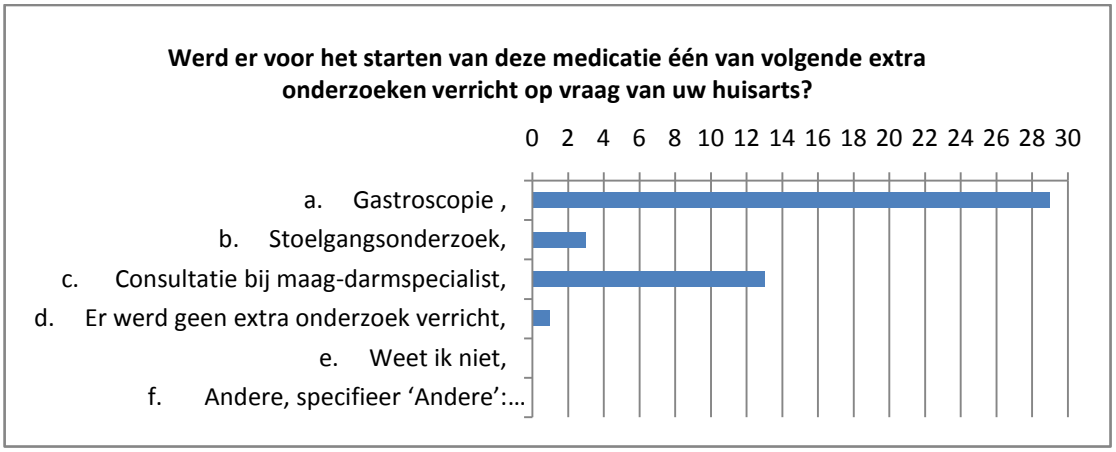
- 1x hoesten ten gevolge van niet-klinische reflux
- 2 x functionele dyspepsie: 'voedsel blijft op de maag liggen'
- 1 x opstart na chemokuur in ziekenhuis in 2007, verdere gegevens hieromtrent ontbreken
- 2 x vaststellen van hernia diafragmatica bij gastroscopie met geassocieerde oesofagitis
- 1 x vaststellen van oesofagitis bij gastroscopie



Figuur 4: Resultaten vragenlijst patiënten. Reden voor opstart van PPI

Bijkomend onderzoek bij start van de medicatie

Bij de onderzochte populatie werd bij 29 patiënten in kader van de klachten waarvoor de medicatie werd ingenomen minstens 1 keer een gastroscopie uitgevoerd. 3 maal werd een faecesonderzoek op H.Pylori in de huisartspraktijk uitgevoerd, 13 maal werd een consult bij de gastro-enteroloog gepland. 1 patiënt gaf aan dat er geen extra onderzoek in de voorbije maanden werd uitgevoerd.



Figuur 5: Resultaten vragenlijst patiënten. Extra onderzoek.

Follow-up

Bij navraag naar follow-up bij de huisarts, werd door 27 van de 31 patiënten aangegeven dat dit op regelmatige basis gebeurde. Echter dit kadert voornamelijk in het meegeven van een herhalingsvoorschrift.

Stoppen of afbouw van de medicatie

16 patiënten hebben ooit overwogen het gebruik van de protonpompinhibitoren te stoppen. Slechts in 3 van deze gevallen was dit op aanraden en onder begeleiding van de huisarts, de overige 13 patiënten deden dit op eigen initiatief met als voornaamste argument om medicalisering te voorkomen. De wijze waarop afbouw plaatsvond gebeurde via stapsgewijze afbouw bij 10 patiënten. Bij 4 patiënten werd onmiddellijke stopzetting van het medicament geprobeerd.

11 patiënten zijn ooit een periode volledig gestopt geweest met de medicatie, echter allen zijn ze hervallen omwille van het heroptreden van de symptomen.

Bij de 15 patiënten die nooit hebben overwogen te stoppen of af te bouwen met de medicatie was de belangrijkste reden de angst voor het terugkomen van de klachten. (Figuur 6)



Figuur 6: Resultaten vragenlijst patiënten. Argumenten waarom men nooit getracht heeft te stoppen met PPI.

Er werd nagegaan hoeveel patiënten op dit moment wensen te worden geholpen met de afbouw van de medicatie door hun huisarts. In 8 van de 28 antwoorden werd hier positief op geantwoord.
Nochtans werd bij navraag naar mogelijke ondersteuning bij het stopzetten of de afbouw van de zuurremmers een goede ondersteuning door de huisarts als belangrijke maatregel aangehaald. Daarnaast vindt men ook extra info of aandacht voor aanpassing van voedings- en leefgewoonten nuttig in de strategie bij stopzetten van de medicatie.

2 Analyse vragenlijsten artsen

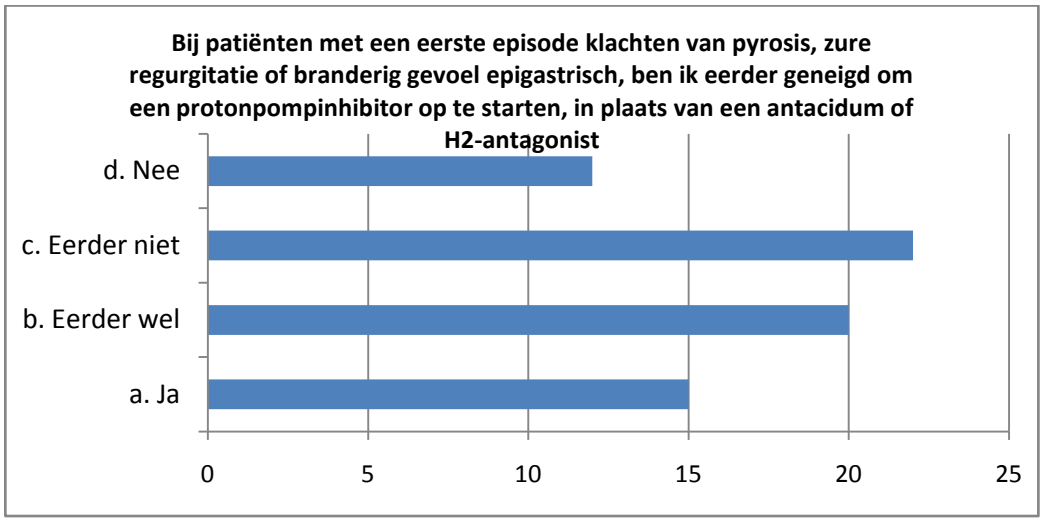
Situering

Aan de artsenenquête namen 67 artsen deel. Dit zijn huisartsen en HAIO's verbonden aan de huisartsenwachtpost te Turnhout of het interuniversitair centrum voor huisartsen in opleiding (ICHO).

Indicaties voor gebruik van PPI

Bij het nagaan van de indicaties waarvoor artsen protonpompinhibitoren voorschrijven, werd er in de enquête gepeild naar het opstarten bij een eerste episode, de combinatie met maagbelastende medicatie en het chronisch gebruik.

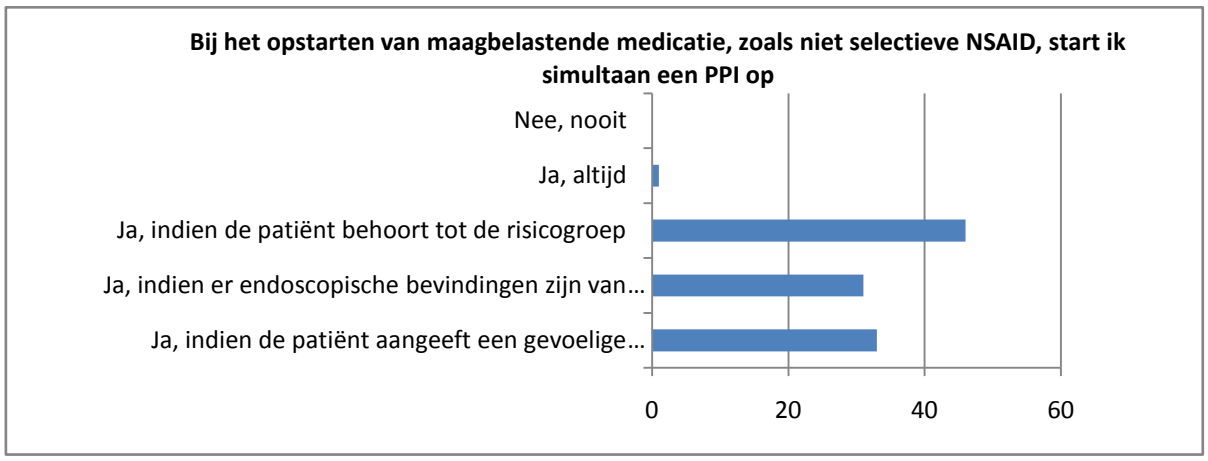
Uit de bevraging naar het opstarten bij een eerste episode waren ongeveer evenveel artsen geneigd onmiddellijk een PPI op te starten als artsen die eerder geneigd zijn eerst een antacidum of een H2-antagonist te proberen. (Figuur 7)



Figuur 7: Resultaten vragenlijst huisartsen. Opstart van maagzuurremmende medicatie.

Bij patiënten uit de risicogroep in combinatie met een NSAID, patiënten met endoscopisch vastgestelde refluxoesofagitis en patiënten met typische pyrosisklachten is men eerder geneigd bij een eerste episode na falen van niet-medicamenteuze adviezen een PPI op te starten. Opvallend is dat bij patiënten met een eerste episode van klachten van een opgeblazen gevoel, snelle verzadiging en nausea niet onmiddellijk naar een PPI gegrepen wordt.

Een PPI als maagbeschermer bij niet-selectieve NSAID wordt meestal voorgeschreven bij patiënten die tot de risicogroep behoren en indien er endoscopische bevindingen zijn van maagletsels.
Echter van de 67 respondenten werd 33 keer aangegeven ook een PPI op te starten als maagbeschermer indien de patiënt enkel aangeeft een gevoelige maag te hebben, zonder eerdere objectieve documentatie hiervan.

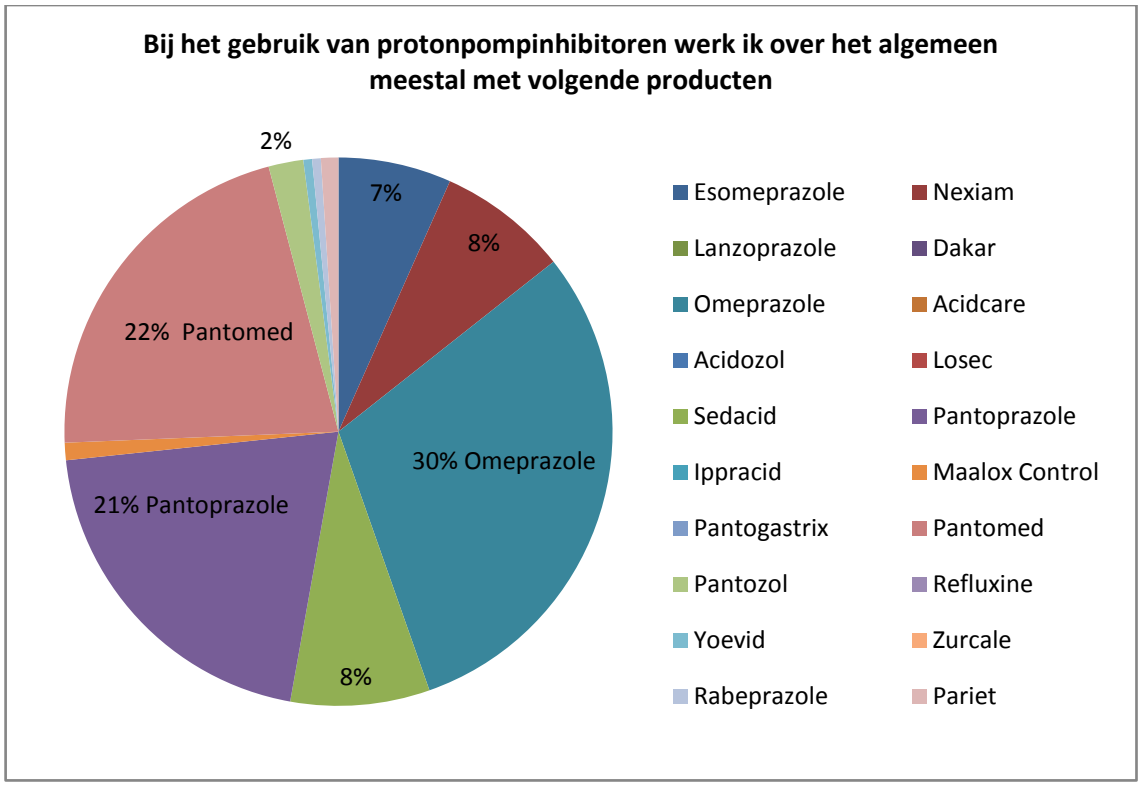


Figuur 8: Resultaten vragenlijst huisartsen. Gebruik van PPI bij maagbelastende medicatie.

Wat betreft het adviseren van chronisch gebruik, worden door de meeste artsen het Zollinger-Ellison syndroom, Barretoesofagitis en refluxoesofagitis graad C-D volgens de Los Angeles Classificatie als voornaamste indicaties aangeduid.

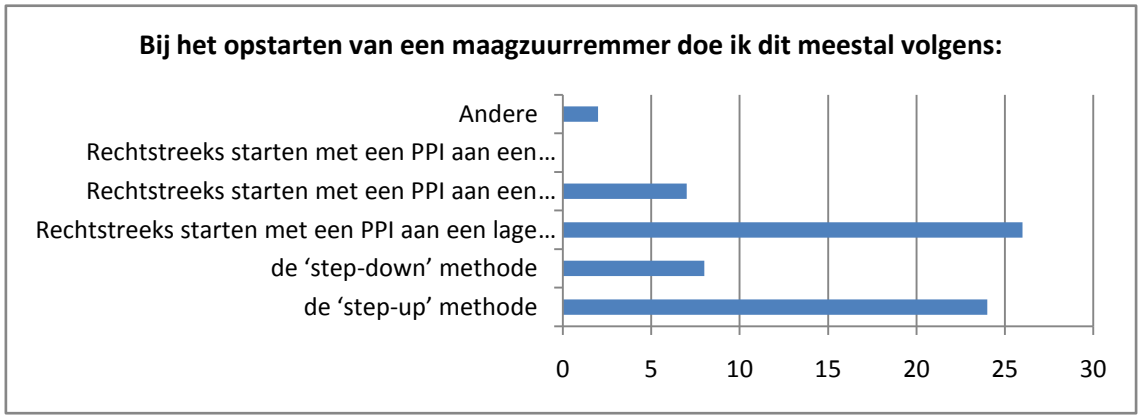
Type en opstartstrategie bij gebruik van maagzuurremmers

De meest gebruikte protonpompinhibitoren door de respondenten zijn Omeprazole, Pantoprazole en Pantomed. (Figuur 9)



Figuur 9: Resultaten vragenlijst huisartsen. Type protonpompinhibitor.

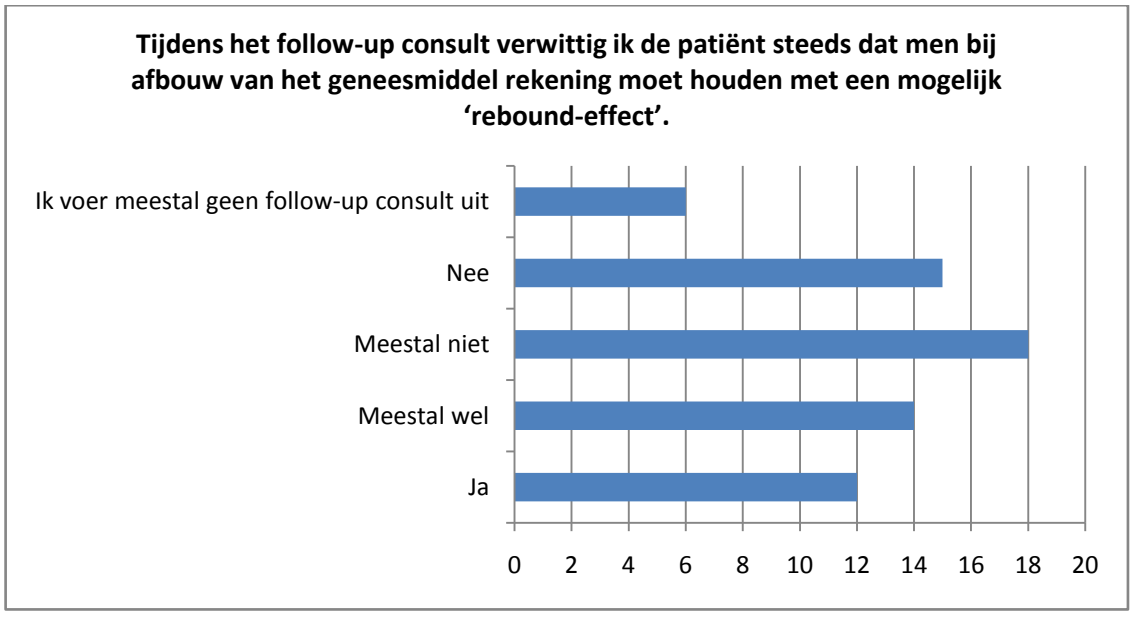
Bij de opstart van een maagzuurremmer is men het meest geneigd ofwel de step-up-methode te gebruiken, ofwel onmiddellijk te starten met een PPI aan een lage dosis.



Figuur 10: Resultaten vragenlijst huisartsen. Opstart van protonpompinhibitor.

Follow-up

De meeste respondenten voeren een follow-up consult uit na gemiddeld 4 weken PPI-gebruik. Hierbij tracht de meerderheid meestal ook tijd te maken voor mogelijke afbouw van het geneesmiddel. Echter 33 van de 59 artsen die een follow-up consult uitvoeren verwittigen de patiënt meestal niet voor het optreden van een mogelijk rebound-effect bij afbouw.



Figuur 11: Resultaten vragenlijst huisartsen. Informeren over rebound-effect.

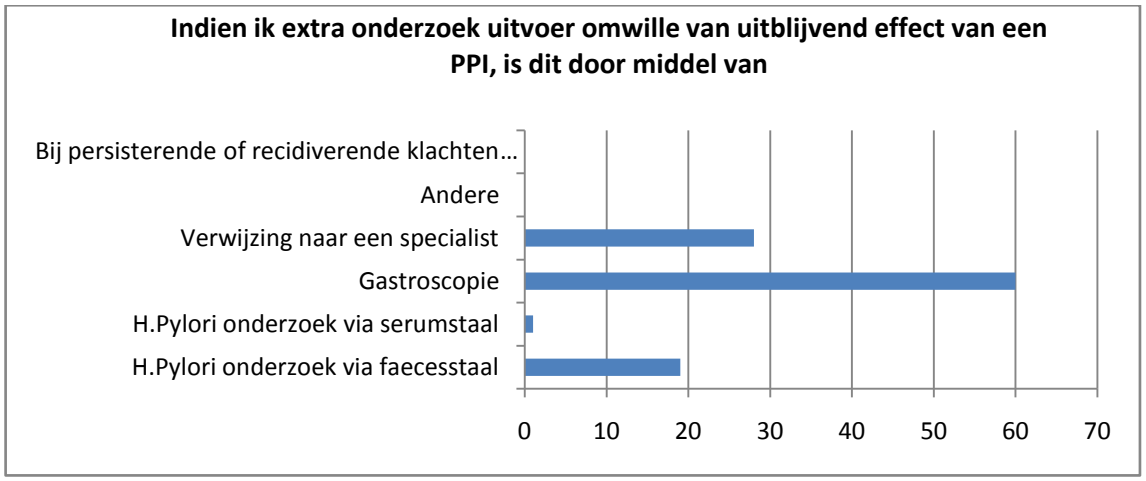
Afbouw van een protonpompinhibitor

Wanneer een PPI wordt afgebouwd, gebeurt dit doorgaans door de dosis te verlagen tot een lage dosis PPI en vervolgens het product onmiddellijk te stoppen zonder ondersteuning van een andere zuurremmer (31 van de 66 respondenten). 24 keer wordt er geopteerd voor afbouw zo

nodig ondersteund door een antacidum of H2-antagonist.
Bij navraag over het succespercentage van afbouw na langdurig gebruik van PPI geven 26 van de 66 respondenten aan dit niet te weten. Mogelijks ligt onvoldoende ervaring hiermee aan de basis hiervoor.
Van de overige 40 die hier wel een idee over hebben geven 16 artsen aan dat dit eerder niet of niet als succesvol ervaren wordt.
Het optreden van een rebound-effect wordt in 21 van de 41 gevallen vaak opgemerkt. Ook hier geven 26 van de 67 respondenten aan dit niet te weten.

Bijkomend onderzoek

Wanneer er extra onderzoek wordt uitgevoerd omwille van een uitblijvend effect van PPI, gebeurt dit meestal door middel van een gastroscopie (60 van de 108 antwoorden).
28 keer werd geopteerd voor het mogelijk verwijzen naar een specialist en bij slechts 19 van de 108 antwoorden werd een H.Pylori faecesonderzoek als mogelijke optie aangevinkt.



Figuur 12: Resultaten vragenlijst huisartsen. Extra onderzoek.

DISCUSSIE

1 Conclusies en vergelijking met reeds verricht onderzoek

De resultaten van de patiënten- en artsenenquêtes tonen aan dat een protonpompinhibitor in de meerderheid van de gevallen wordt voorgeschreven in kader van typische pyrosisklachten. Daarnaast heeft ook het preventief gebruik als maagbescherming bij maagbelastende medicatie een groot aandeel in het voorschrijven van een PPI.
Uit de artsenenquêtes blijkt dat echter ook zonder objectieve documentatie van eerdere maagklachten vaak een PPI als maagprotectie wordt voorgeschreven indien de patiënt zelf aangeeft een gevoelige maag te hebben.
De bevraging onder huisartsen toont aan dat het gebruik van PPI in een chronische setting conform de richtlijnen gebeurt. Echter, dit is niet in overeenstemming met de resultaten van de patiëntenenquête, waar het langdurig gebruik gestart werd omwille van typische pyrosisklachten.
Dit kan erop wijzen dat artsen wel gekend zijn met de correcte indicaties voor chronisch PPI-gebruik, maar omwille van verscheidene factoren toch een langdurig gebruik voor andere indicaties in de hand gewerkt wordt.
Eén van deze factoren is het correct opvolgen van de patiënt die werd gestart op een PPI. Zowel de artsen- als patiëntenresultaten tonen aan dat er wel degelijk follow-up gebeurt, maar dat er onvoldoende aandacht besteed wordt aan het mogelijke rebound-effect. Dit zowel door het niet inlichten van de patiënten hierover als het onvoldoende opvangen door alternatieve zuurremming tijdens de afbouw van de medicatie. Daarenboven is de reden van herval bij alle patiënten uit de studie het heroptreden van de symptomen na afbouw of stop van de medicatie. Angst hiervoor was bovendien de belangrijkste reden waarom patiënten afzien van afbouw of stopzetten.
Dit vormt aldus een belangrijk werkpunt in de aanpak van langdurig PPI-gebruik.

De meeste huisartsen blijken tijdens het follow-up consult ook tijd vrij te maken om mogelijke afbouw aan te kaarten. Dit is echter niet in overeenstemming met de resultaten uit de patiëntenenquête, waar slechts een miniem aantal patiënten op aanraden en onder begeleiding van de huisarts een poging tot afbouw hadden ondernomen.
De reden hiervoor kan zijn dat bijna alle deelnemende patiënten in onze studie reeds langer dan 2 jaar deze medicatie gebruiken, en dit hierdoor een vertekend beeld kan geven: patiënten die reeds vóór zes maanden succesvol afbouwadvies kregen zijn niet in de studie betrokken.
Ook het ontbreken van een protocol in de huidige praktijk kan hiervoor verantwoordelijk zijn.

Opvallend is ook dat slechts weinig patiënten op het ogenblik van de enquête bereid waren om de medicatie af te bouwen of stop te zetten in samenwerking met hun huisarts. Onvoldoende kennis van de patiënt over zowel alternatieve mogelijkheden als over de medicatie op zich, de goede effectiviteit van de protonpompinhibitoren, de hoge therapietrouw, het frequent optreden van het rebound-effect en de ernstige beperkingen die de symptomen van maagklachten kunnen veroorzaken op zowel sociaal als professioneel vlak, zijn factoren die hieraan kunnen bijdragen.

Er werd tevens kort gepeild naar eventueel bijkomend onderzoek bij aanhoudende maagklachten. Dit gebeurde frequent, echter meestal onder de vorm van een gastroscopie. Slechts enkele malen werd een faecesonderzoek op H.Pylori uitgevoerd bij de ondervraagde patiënten. Ook uit de artsenenquêtes blijkt dat dit niet frequent gebeurt, ondanks de aanbeveling hiervoor in de huidige richtlijnen. De reden hiervoor kan via deze studie niet worden nagegaan.

De bevindingen in deze kwantitatieve studie stemmen grotendeels overeen met de resultaten van het literatuuronderzoek. In de resultaten van de artsenenquêtes blijkt dat de indicaties waarvoor een PPI opgestart wordt grotendeels overeenstemt met de huidige richtlijnen, echter in vele studies wordt gesuggereerd dat dit mogelijks niet het geval is. De kennis van de ondervraagde huisartsen over deze richtlijnen is algemeen vrij goed. Het feit dat een groot deel van de deelnemende artsen HAIO's zijn of verbonden aan het ICHO kan mede verantwoordelijk zijn voor deze goede kennis hieromtrent.

2 Sterktes en zwaktes van de studie

De beperkte studiepopulatie waarbij alle patiënten uit 1 huisartsenpraktijk werden gerekruteerd vormen een zwak punt van deze studie doordat dit een moeilijkere generaliseerbaarheid van de onderzoeksresultaten met zich meebrengt. Ook het feit dat bijna alle patiënten reeds langer dan 2 jaar de medicatie gebruiken kan effect hebben op de bekomen resultaten.
Desondanks betrof het een grote huisartsenpraktijk met een gevarieerde patiëntenpopulatie.

De artsenenquête werd verricht in een groter publiek. Het is echter mogelijk dat een groot aantal artsen die deelnamen aan de studie verbonden waren aan het ICHO. Het exacte aantal hiervan is niet bekend. Hierdoor is de artsenpopulatie mogelijks niet representatief voor de algemene huisartsenpopulatie.

Daarnaast zijn er de beperkingen van een kwantitatief onderzoek. Het gaat hierbij om enquêtes met grotendeels gesloten vragen en vooraf vastgelegde antwoordmogelijkheden, waardoor deelnemers soms niet helemaal hun antwoord correct kunnen weergeven.

Dit werd echter deels weggewerkt doordat er vaak ruimte was voor extra motivering van een gekozen antwoord.

Er werden diverse aspecten in kader van het gebruik van protonpompinhibitoren onderzocht. Dit maakt dat er een breed beeld kan verkregen worden over de huidige problematiek, echter brengt dit ook met zich mee dat op deze verschillende facetten vaak minder gedetailleerd kon worden ingegaan.

3 Betekenis van de uitkomsten voor de verdere praktijkvoering

3.1 *Eigen opleidingspraktijk*

De resultaten van de studie tonen aan dat binnen de praktijk verschillende aspecten aan de oorzaak voor het onnodig langdurig gebruik van PPI's kunnen liggen. Verscheidene maatregelen kunnen dit beperken.

Allereerst betreft dit het opstellen van een duidelijke praktijkrichtlijn in verband met het opstarten van protonpompinhibitoren. Deze zal gebaseerd zijn op de step-up-methode, waardoor minder frequent een protonpompinhibitor gebruikt zal worden bij maagklachten.
Daarnaast is een duidelijk protocol in verband met het opvolgen en verlengen van de medicatie noodzakelijk. Wanneer patiënten langskomen voor een herhalingsvoorschrift moet worden nagegaan of voor dit product nog steeds een indicatie aanwezig is. Zo niet zal onmiddellijk of eventueel in een vervolgconsult tijd worden gemaakt om de patiënt te informeren over mogelijke afbouw en zal een afbouwstrategie worden aangeboden conform de huidige NHG-richtlijnen. De afspraken dienen duidelijk in het EMD te worden vermeld, zodat de andere artsen uit de praktijk hierop kunnen inspelen indien nodig.
Zo volledige afbouw onmogelijk blijkt, zal worden gestreefd naar een zo laag mogelijke zuurremming via een 'enkel zo nodig'-behandeling.
Ook is het correct invullen van het elektronisch medisch dossier hieromtrent een belangrijk werkpunt. Ondertussen werd overgeschakeld naar een nieuw medisch dossier, CareConnect, welke de mogelijkheid biedt om acute en chronische medicatie aan te duiden. Binnen de praktijk werd afgesproken deze medicatielijst steeds na te kijken en aan te passen / up-to-date te houden waar mogelijk. Op deze manier kunnen patiënten die in aanmerking komen tot afbouw van de medicatie vlotter worden geselecteerd.
Naast de reeds vernoemde punten, werd in een praktijkoverleg aangehaald dat patiënten vaak 'achterstallige' voorschriften nodig hebben, doordat reeds bij de apotheek de huidige medicatie werd meegegeven. Informeren van de apotheken in de buurt hieromtrent, eventueel door middel

van een LOK-vergadering met artsen en apotheken kan hiervoor mogelijk soelaas bieden. Dit zal worden aangehaald met de verantwoordelijke van de LOK-groep uit onze streek.

3.2 *Huisartsen*

Zoals eerder aangehaald dient men zowel bij de artsen als bij de patiënten zelf in te grijpen om het gebruik van protonpompinhibitoren te doen dalen.

Wat betreft het probleem van de chronische medicatie, moet men trachten deze zoveel mogelijk te voorkomen door te werken met een step-up-behandeling van zuurremming.
Daarnaast is regelmatige evaluatie van het gebruik noodzakelijk, waarbij tijd gemaakt wordt om de patiënt te motiveren tot afbouw, en verder in te lichten over het mogelijke rebound-effect.
Het opstellen van een afbouwschema op maat van de patiënt met ondersteuning door alternatieve zuurremming zou het slaagpercentage kunnen bevorderen.
Om deze vaardigheden behoorlijk te kunnen beheersen, zouden specifieke bijscholingen hierover kunnen worden georganiseerd, bijvoorbeeld in kader van een LOK-vergadering.

4 Suggesties voor verder onderzoek

Na dit onderzoek zijn er meerdere vragen die onbeantwoord bleven of die de kop opsteken.
Zo is het nuttig na te gaan wat het effect van ‘over the counter medicatie’ is op het gebruik van protonpompinhibitoren. Sinds juni 2011 bestaat er een OTC-variant van pantoprazole. Sinds 2013 ziet men een zeer sterke stijging in het gebruik van voornamelijk pantoprazole. Is dit een rechtstreeks gevolg van deze OTC-medicatie?
Daarnaast is het interessant na te gaan wat de invloed kan zijn van LOK-vergaderingen over het gebruik van PPI en preventie van langdurig gebruik, zowel bij artsen als bij apotheken.
Uit de studie blijkt dat patiënten slechts weinig gemotiveerd zijn tot afbouw van de medicatie, dit om verschillende redenen. Het dieper uitspitten van deze redenen en een mogelijke aanpak hiervoor kan interessant zijn voor verder onderzoek.

DANKWOORD

Bij het tot stand komen van deze thesis gaat mijn speciale dank in eerste plaats uit naar mijn promotor, Prof. Dr. An De Sutter voor de goede begeleiding en ondersteuning, het geven van feedback en aanvullingen waar nodig.
Daarnaast wens ik mijn praktijkopleider Dr. Ellen Haeldermans te bedanken voor de begeleiding en ondersteuning bij het uitvoeren van het project.
Mijn dank gaat ook uit naar de medewerkers van de HVRT omwille van het rondzenden van de vragenlijsten aan hun leden.
Tot slot wens ik Lies Pauwels en Geert Reynders te bedanken voor de uitgebreide ICT-ondersteuning.
Door de enthousiaste medewerking van elk van deze mensen werd het mogelijk dit praktijkproject tot een goed einde te brengen.

REFERENTIES

1. Numans ME, De Wit NJ, Dirven JAM, Heemstra -Borst CG, Hurenkamp GJB, Scheele ME, Burgers JS, Geijer RMM, De Jongh E. NHG-standaard Maagklachten. Huisarts en Wetenschap. 2013;56:26-35.

2. www.intego.be

3. BCFI Transparantiefiche Aanpak van maagklachten. 2010 (updates 2011-2012-2013-2014). Beschikbaar via: http://www.bcfi.be/pdf/tft/TN_Maag.pdf

4. Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Farmaceutische kengetallen, Farmaceutische verstrekkingen, ambulante praktijk 2013. 2014. Beschikbaar via: http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/farma_kengetallen_verslag_2013.pdf

5. Dienst voor geneeskundige verzorging van het RIZIV. RIZIV-aanbevelingen Protonpompinhibitoren en statines. 2010. Beschikbaar via: http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/protonpompinhibitoren-statines-brochure.pdf

6. Nederlands Huisartsen Genootschap, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Multidisciplinaire richtlijn Maagklachten. Utrecht: Van Zuiden Communications B.V.; 2004. p.164

7. Kahrilas PJ. Medical Management of gastroesophageal reflux disease in adults. 2014. Beschikbaar via: www.uptodate.com

8. Wolfe MM. Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders. 2014. Beschikbaar via: www.uptodate.com

9. Scheffer RCH, Bredenoord AJ, Smout AJPM. Richtlijn gastro-oesofageale refluxziekte. Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. 2010. Beschikbaar via: http://www.mdl.nl/uploads/240/823/Richtlijn_GORZ_MDL-format_FINAL.pdf

10. Feldman M. NSAIDs (including aspirin): Primary prevention of gastroduodenal toxicity. 2014. Beschikbaar via: www.uptodate.com

11. Masso Gonzalez EL, Patrignani P, Tacconelli S, Garcia Rodrıguez LA. Variability Among Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding. Arthritis and Rheumatism. 2010;62(6), 1592–1601

12. Spijker-Huiges A, Winters JC, Meyboom-De Jong B. Patients' views on dyspepsia and acid suppresant drug therapy in general practice. European Journal of General Practice. 2006;12:10-14. Beschikbaar via: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.27412/pdf

13. Spijker-Huiges A, Winters JC, Meyboom-De Jong B.Chronische maagzuurremmers: slikken of stoppen? Een overzicht van de literatuur. Huisarts en Wetenschap. 2003; 46(13):746-749.

LIJST VAN BIJLAGEN

1. **Bijlage 1: Resultaten gegevensverwerking vragenlijsten**
    a. **1A: Vragenlijst patiënten**
    b. **1B: Vragenlijst huisartsen**

2. **Bijlage 2: Vragenlijst en Informed Consent patiënten**

3. **Bijlage 3: Vragenlijst huisartsen**

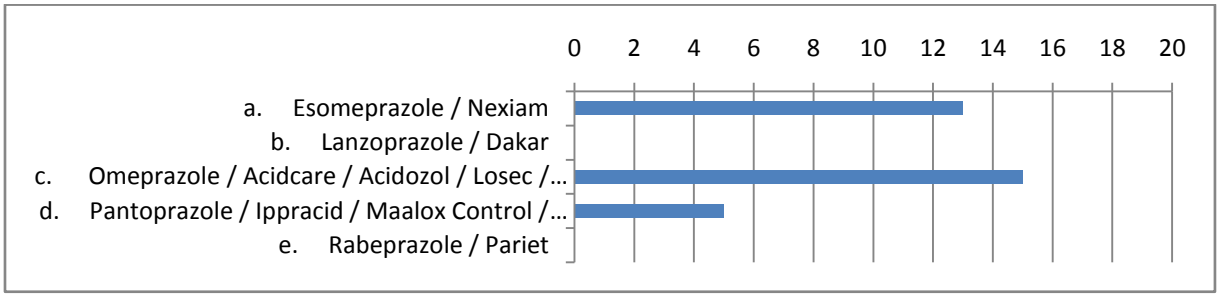
4. **Bijlage 4: Goedgekeurd protocol**

5. **Bijlage 5: Gunstig advies Ethisch Comité**

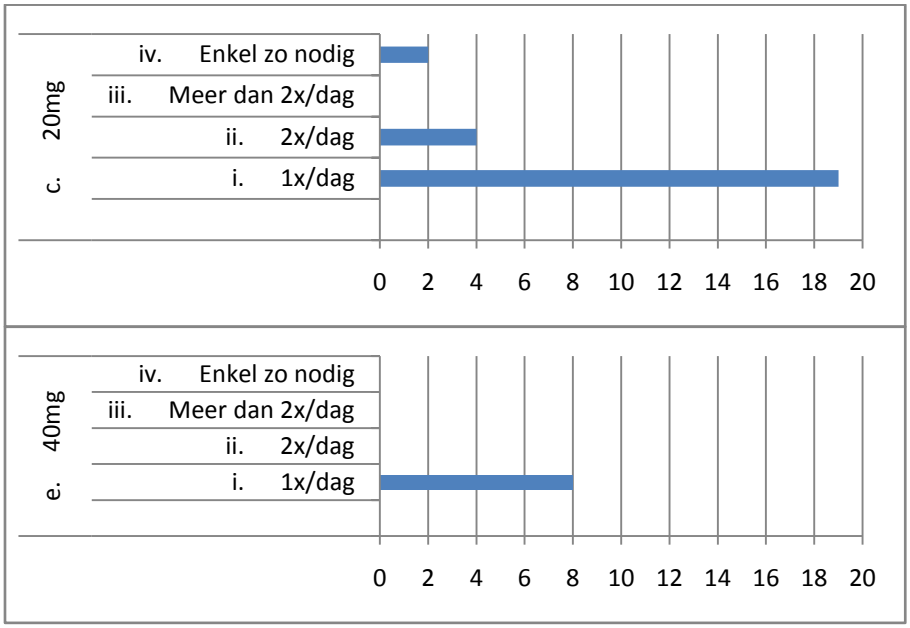
BIJLAGE 1: Resultaten gegevensverwerking vragenlijsten

1A: Resultaten Vragenlijst patiënten (vragenlijst beschikbaar in bijlage 2)

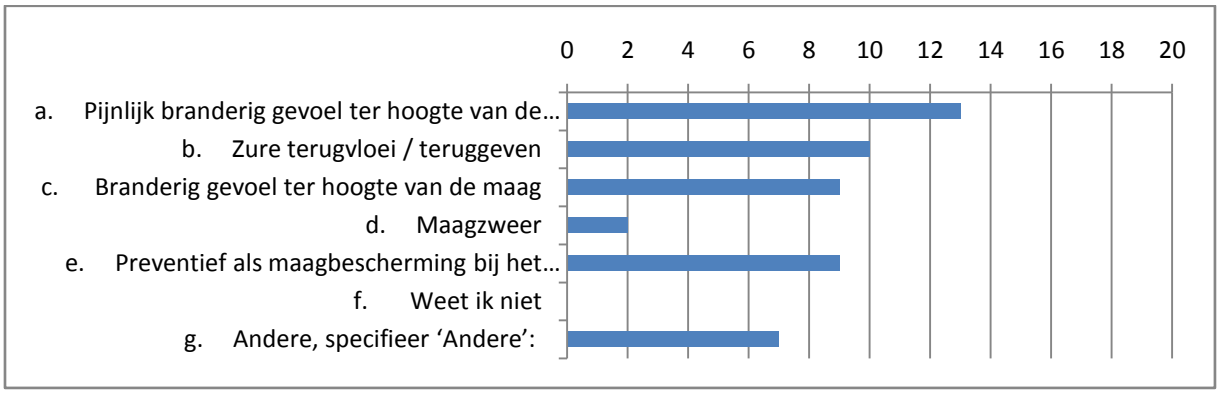
Welk van de volgende medicijnen gebruikt u?



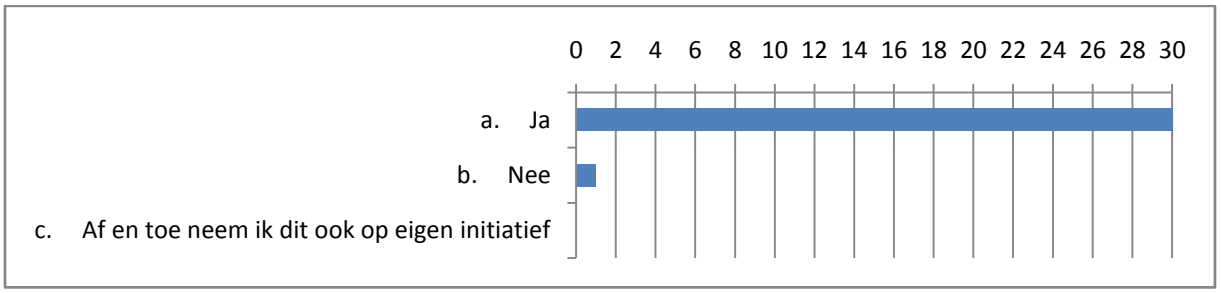
In welke dosering gebruikt u deze medicatie op dit moment?



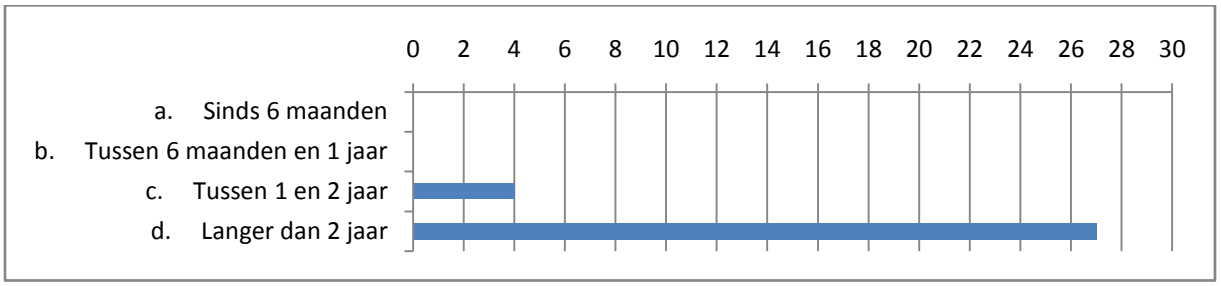
Wat is de reden voor het gebruik van deze medicatie?



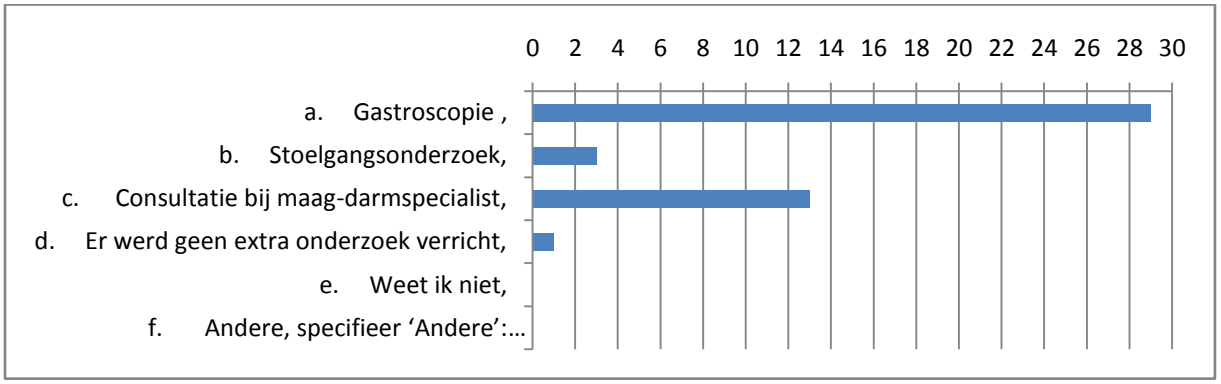
Gebruikt u deze medicatie enkel op voorschrift van uw arts?



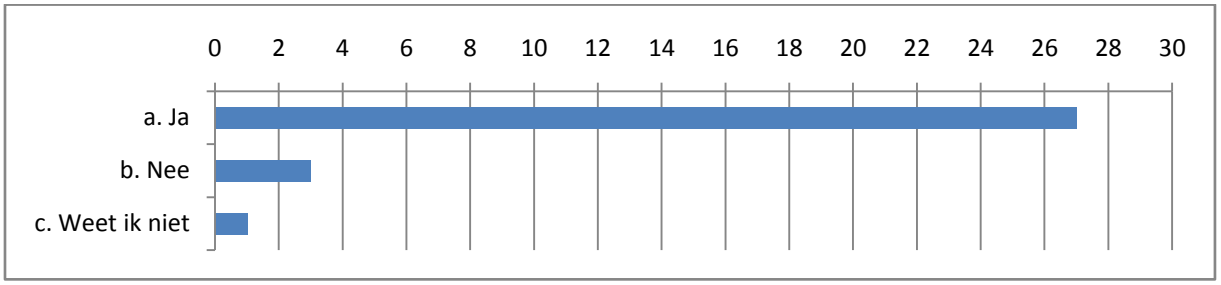
Hoe lang gebruikt u reeds deze medicatie?



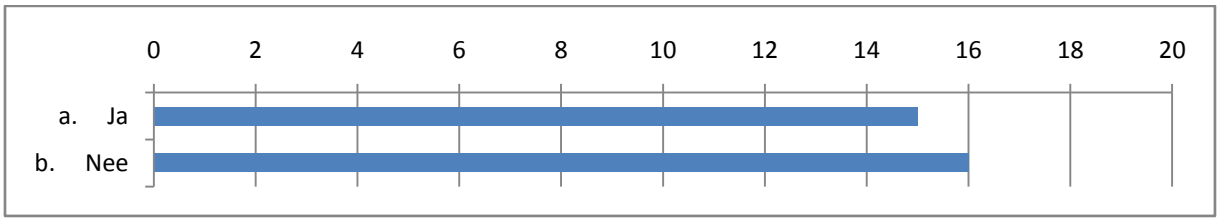
Werd er voor het starten van deze medicatie één van volgende extra onderzoeken verricht op vraag van uw huisarts?



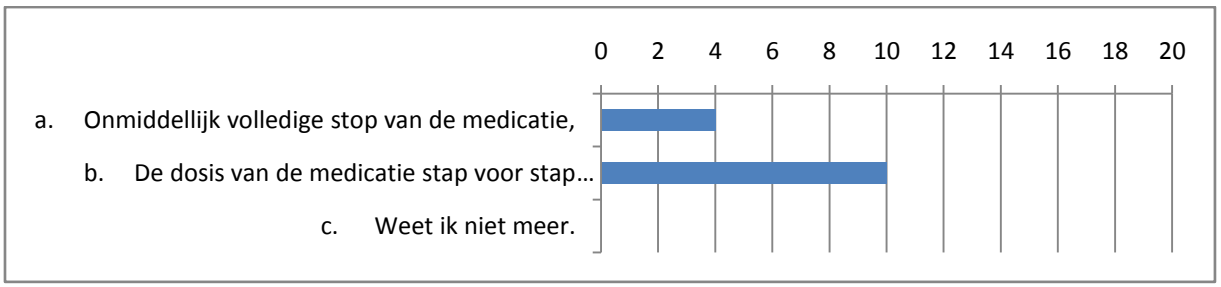
Wordt u tijdens het gebruik van deze medicatie hiervoor verder opgevolgd bij een arts?



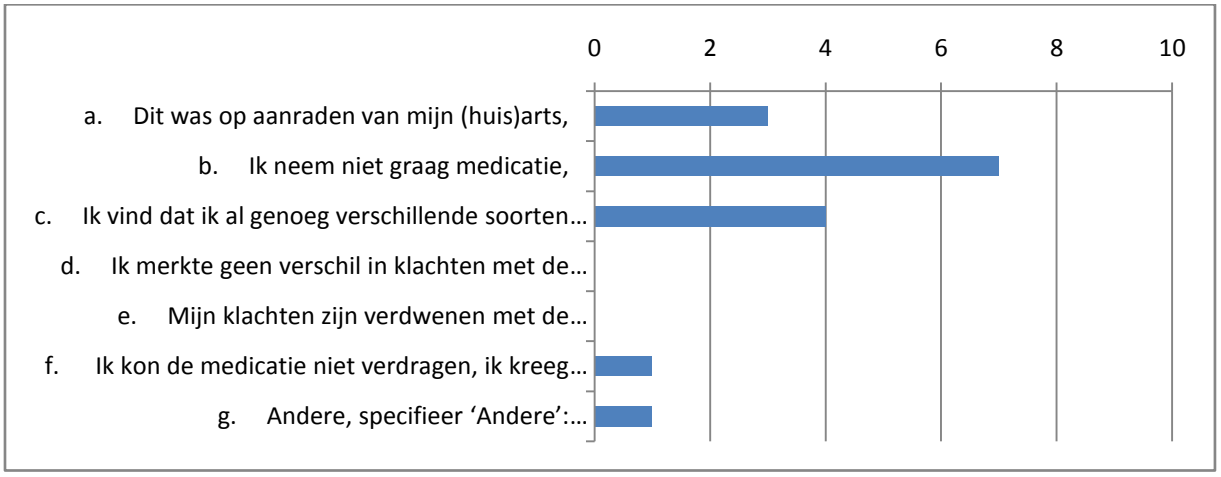
Heeft u ooit getracht te stoppen/verminderen met deze medicatie?



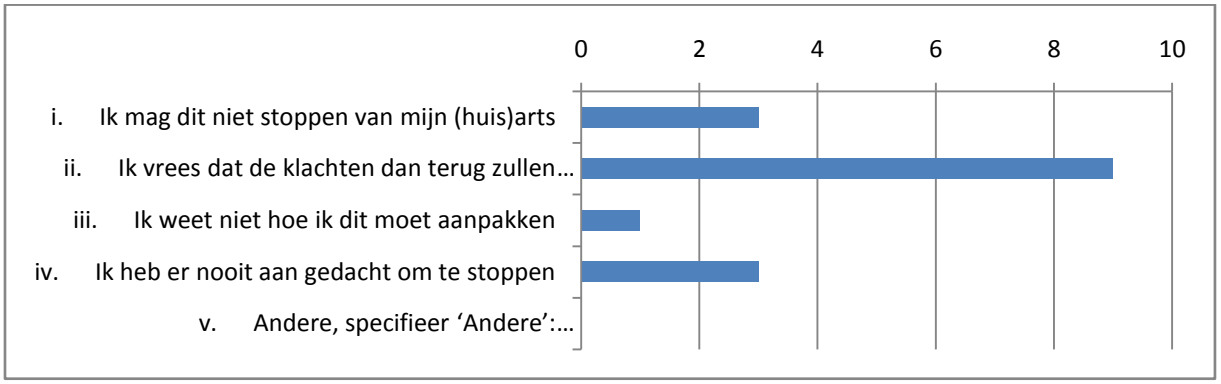
Heeft u ooit getracht te stoppen/verminderen met deze medicatie? Zo ja, hoe werd er getracht met deze medicatie te stoppen?



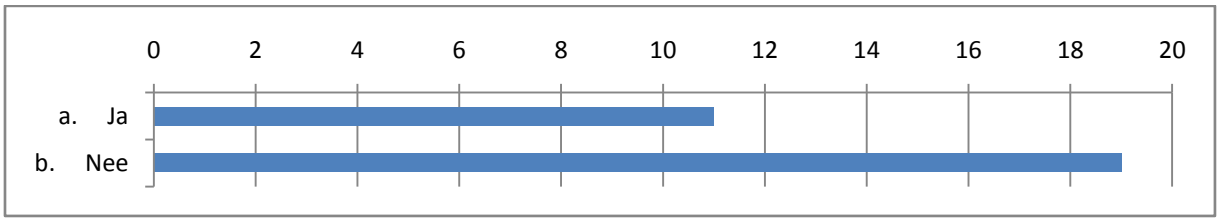
Heeft u ooit getracht te stoppen/verminderen met deze medicatie? Zo ja, wat is de reden voor het stoppen/verminderen van deze medicatie?



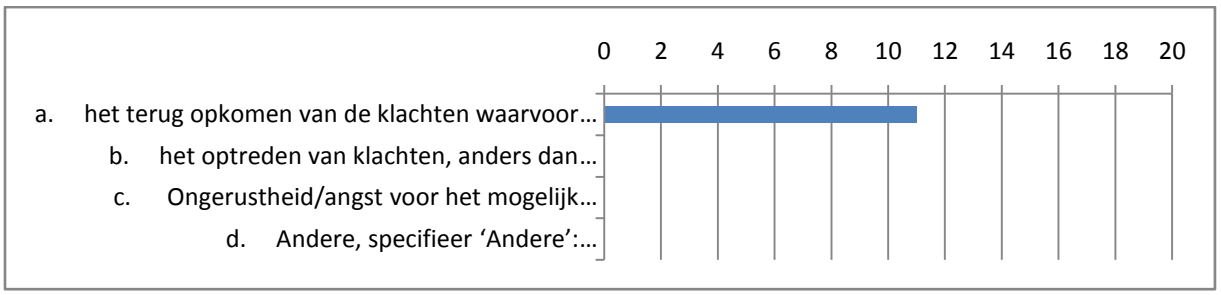
Heeft u ooit getracht te stoppen/verminderen met deze medicatie? Zo nee, wat is hiervoor de reden?



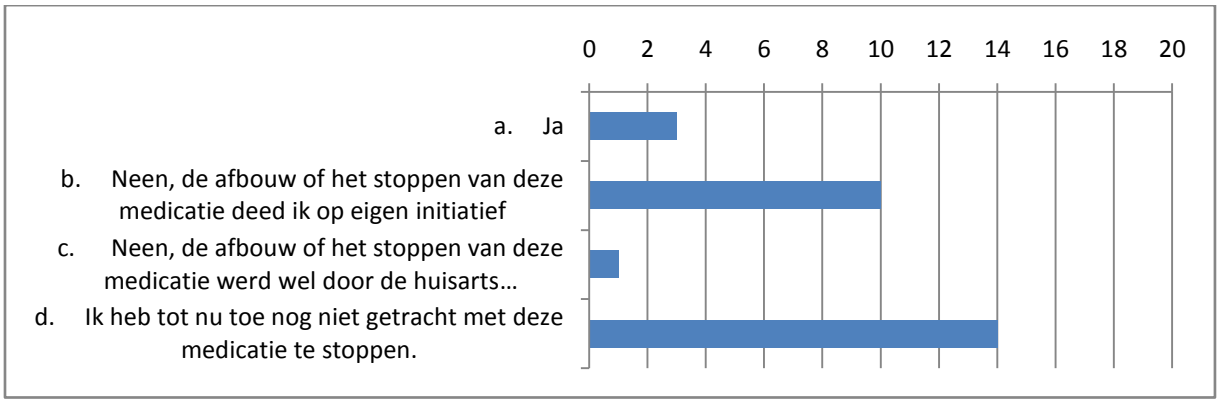
Bent u ooit een periode volledig gestopt geweest met deze medicatie?



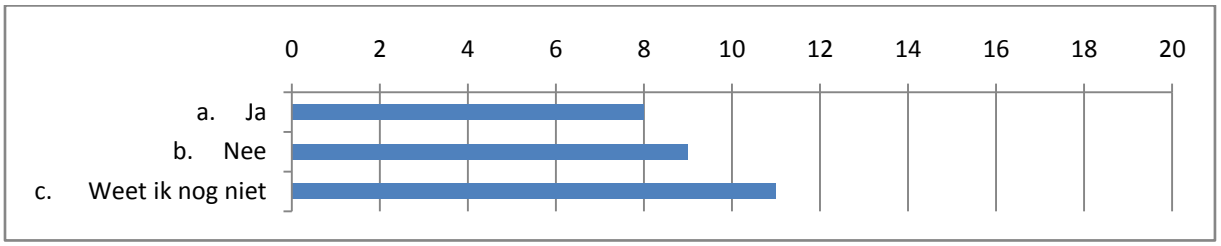
Bent u ooit een periode volledig gestopt geweest met deze medicatie? Zo ja, wat was voor u de belangrijkste reden om terug met deze medicatie te starten?



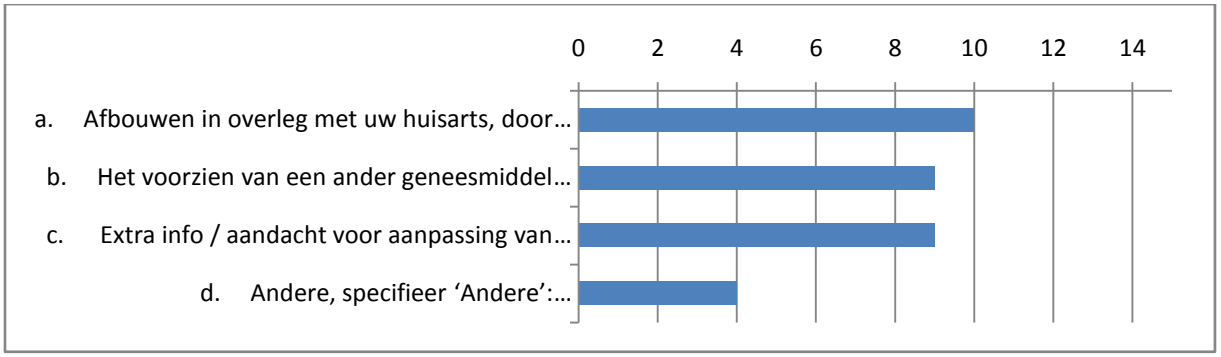
Werd u tijdens het afbouwen of stoppen van deze medicatie begeleid door uw huisarts?



Wenst u graag te worden geholpen bij het afbouwen van de medicatie door uw huisarts?



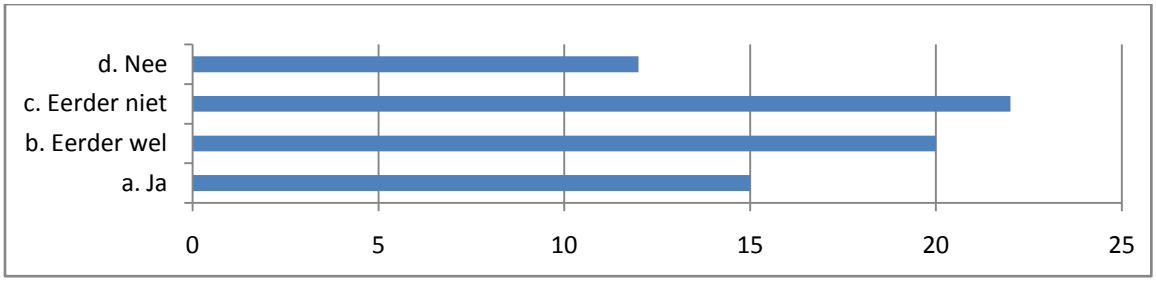
Welk van onderstaande argumenten zou u kunnen helpen bij het verminderen of stopzetten van de medicatie? Duidt aan in volgorde van belang indien meerdere argumenten voor u mogelijk zijn.



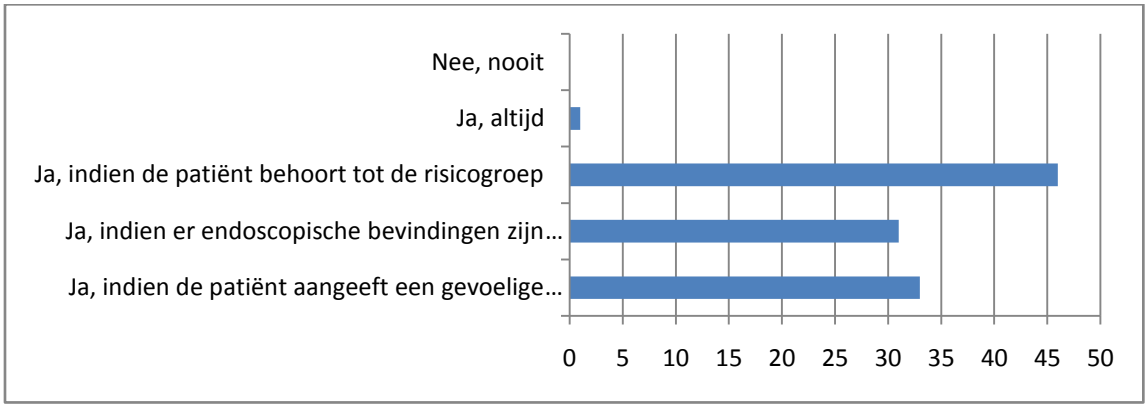
1ste plaats van belang: 8 x a, 7 x c, 4 x b, 4 x d
2de plaats van belang: 4 x b, 1 x c, 1 x a
3de plaats van belang: 1 x a, 1 x b, 1 x c

1B: Resultaten Vragenlijst patiënten (vragenlijst beschikbaar in bijlage 3)

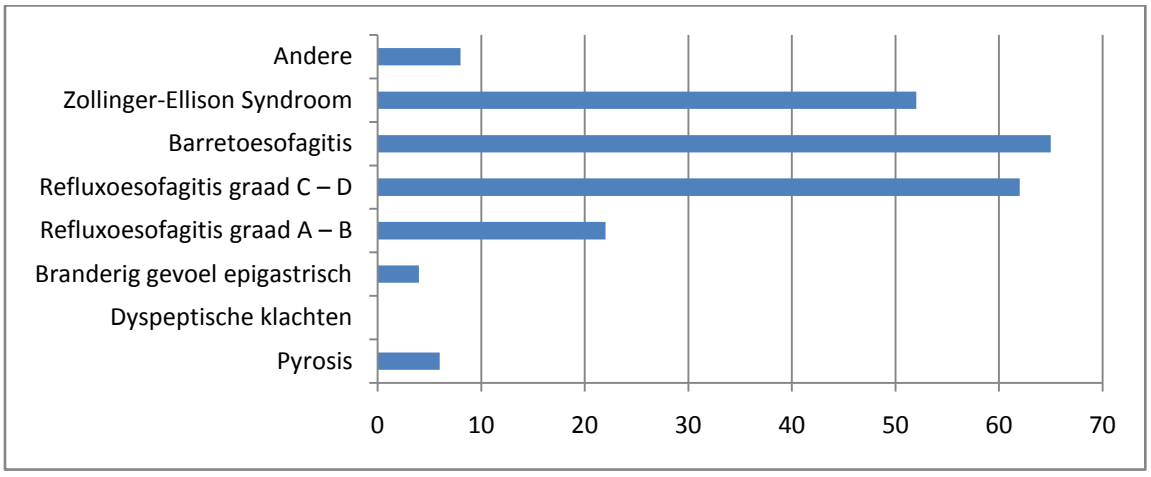
Bij patiënten met een eerste episode klachten van pyrosis, zure regurgitatie of branderig gevoel epigastrisch, ben ik eerder geneigd om een protonpompinhibitor op te starten, in plaats van een antacidum of H2-antagonist.



Bij het opstarten van maagbelastende medicatie, zoals niet selectieve NSAID, start ik simultaan een PPI op.



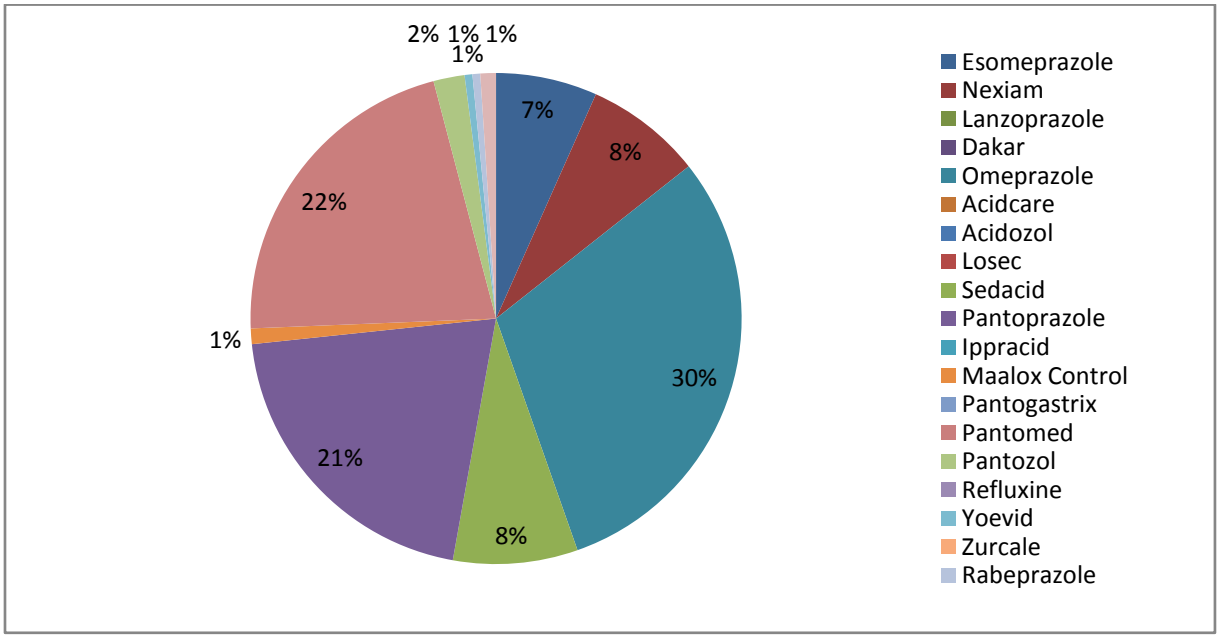
Voor onderstaande indicaties adviseer ik chronisch PPI-gebruik



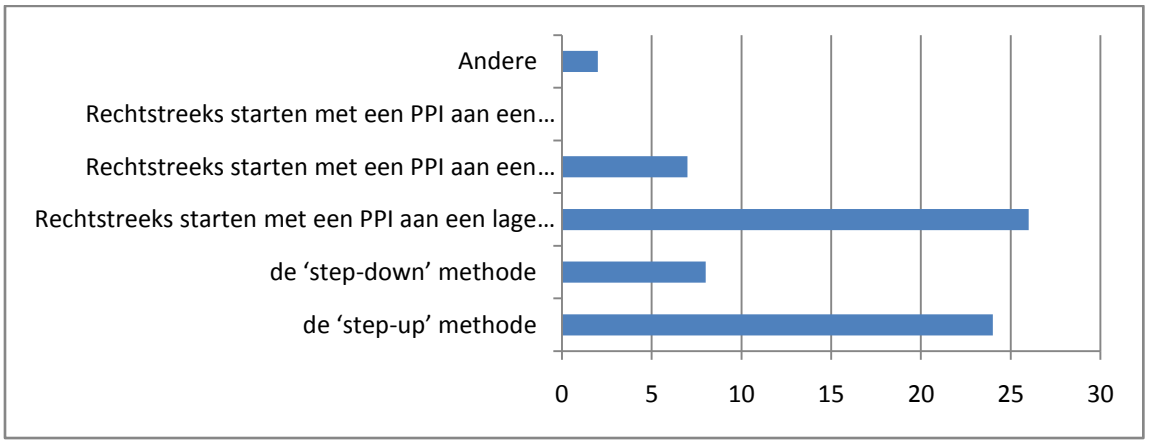
Bij onderstaande casussen met een eerste episode van klachten start ik een PPI op indien niet-medicamenteuze adviezen onvoldoende zijn.



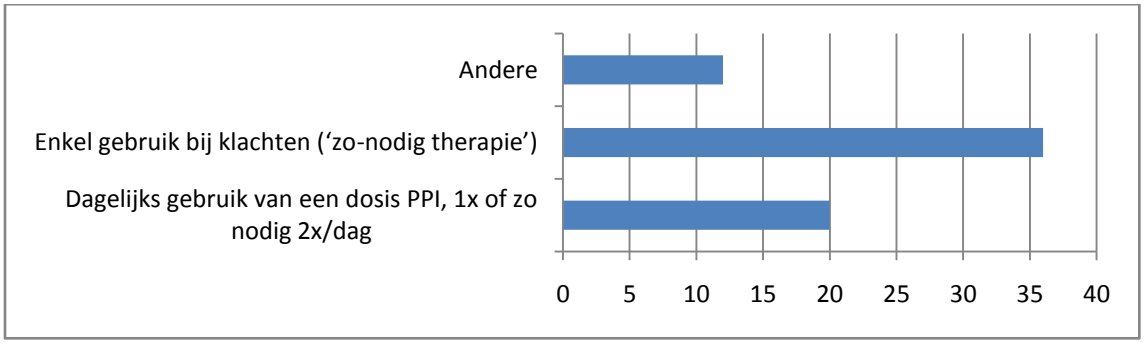
Bij het gebruik van protonpompinhibitoren werk ik over het algemeen meestal met volgende producten



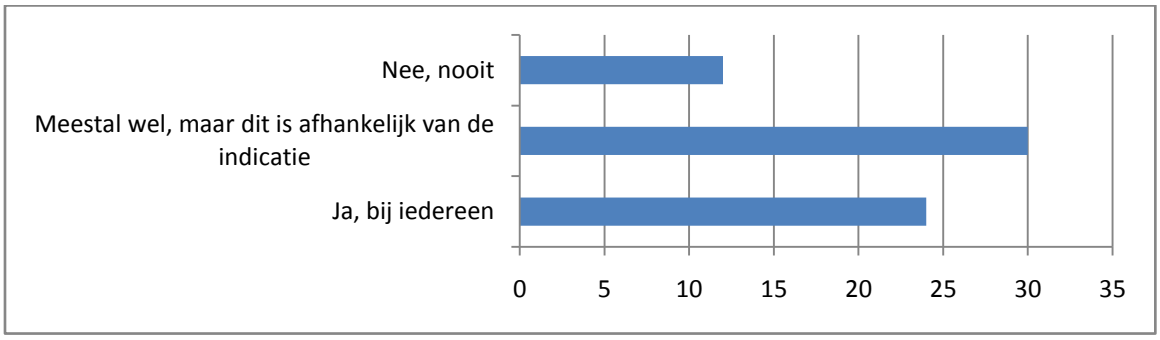
Bij het opstarten van een maagzuurremmer doe ik dit meestal volgens:



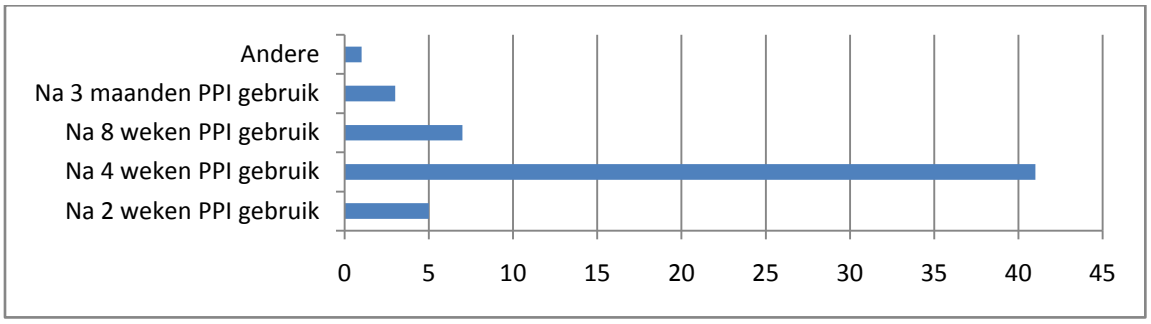
Het gebruik van PPI bij patiënten met branderig epigastrisch gevoel, zonder endoscopische afwijkingen, raad ik als volgt aan:



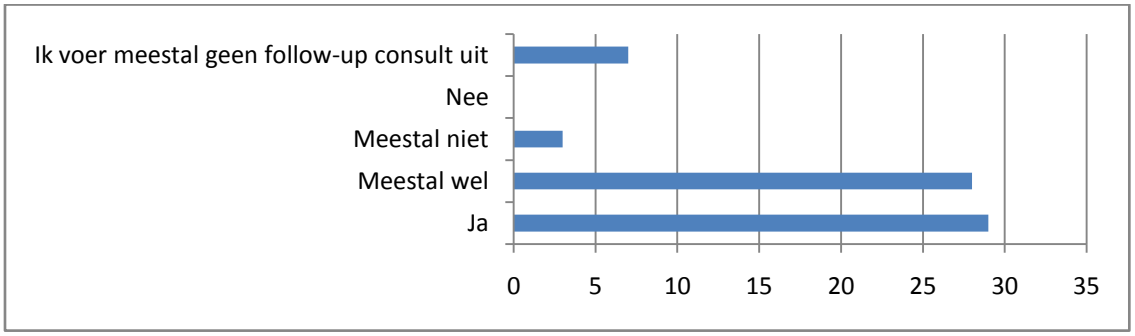
Patiënten die op een PPI staan, tracht ik na enkele weken /maanden terug te zien op de raadpleging voor evaluatie van de medicamenteuze behandeling.



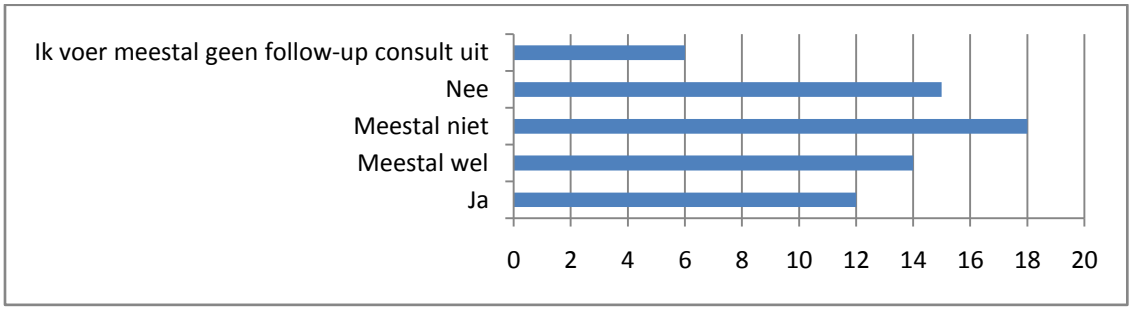
Patiënten die op een PPI staan, tracht ik na enkele weken /maanden terug te zien op de raadpleging voor evaluatie van de medicamenteuze behandeling.
Zo ja/meestal wel, na gemiddeld hoeveel tijd voert u dit follow-up consult uit?



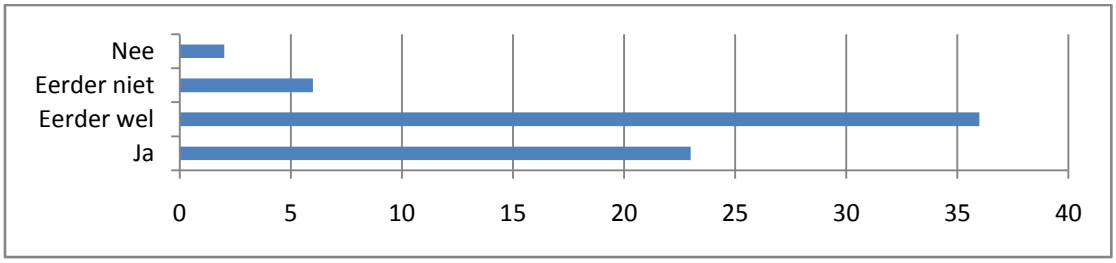
Indien de patiënt tijdens het follow-up consult klachtenvrij is, maak ik ook tijd voor mogelijke afbouw van het geneesmiddel.



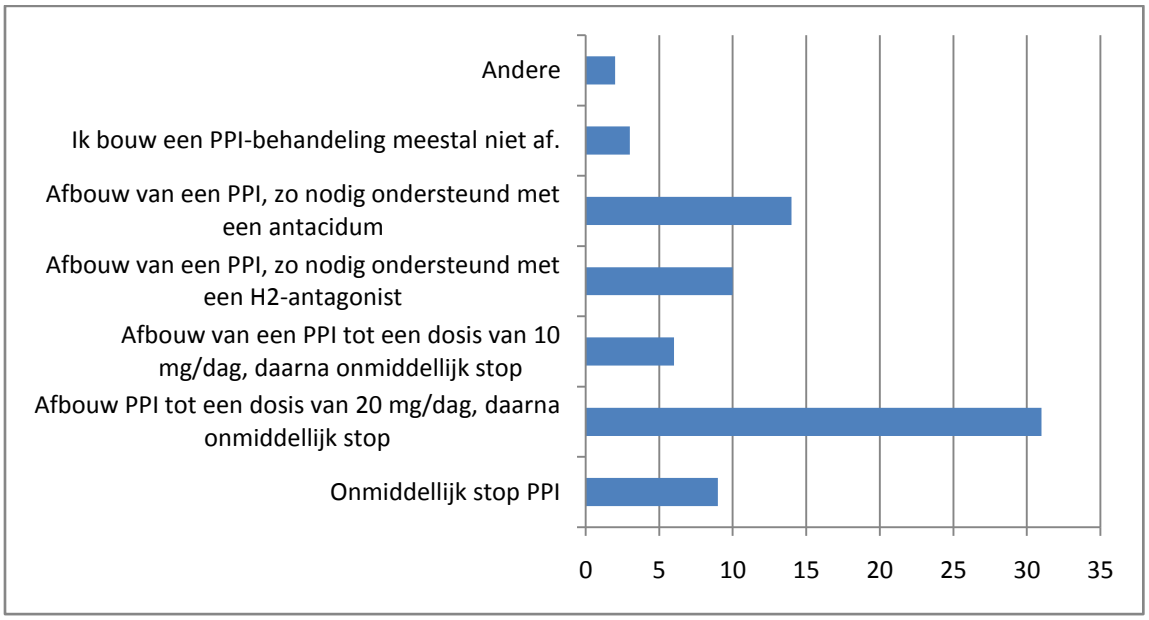
Tijdens het follow-up consult verwittig ik de patiënt steeds dat men bij afbouw van het geneesmiddel rekening moet houden met een mogelijk 'rebound-effect'.



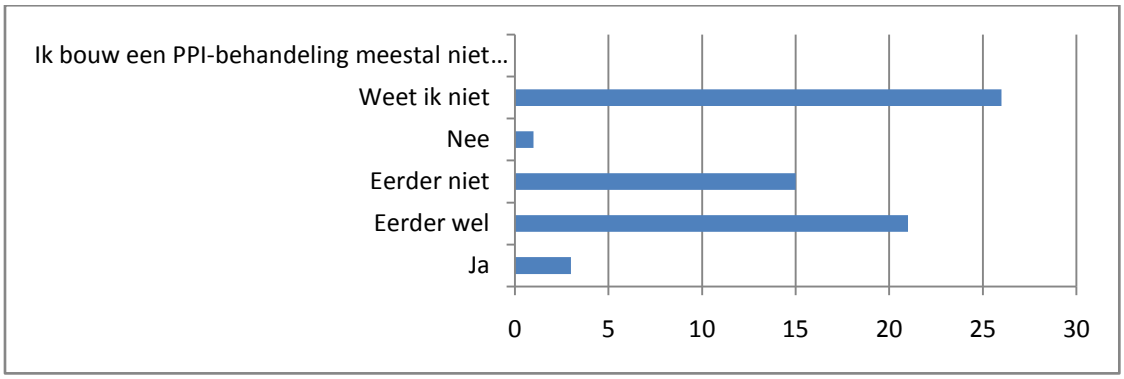
Vanaf symptoomvermindering onder PPI tracht ik steeds om de dosering hiervan af te bouwen of het gebruik van het PPI te stoppen



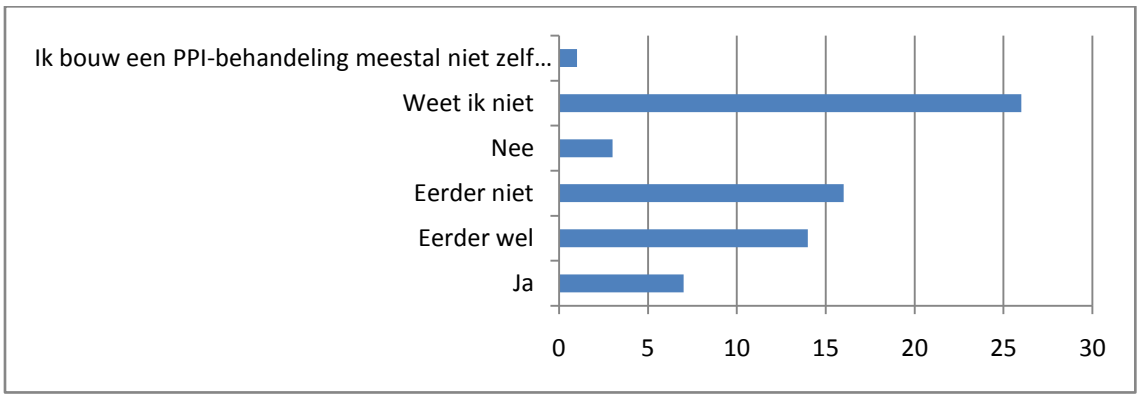
Afbouw van een PPI tracht ik meestal te doen als volgt



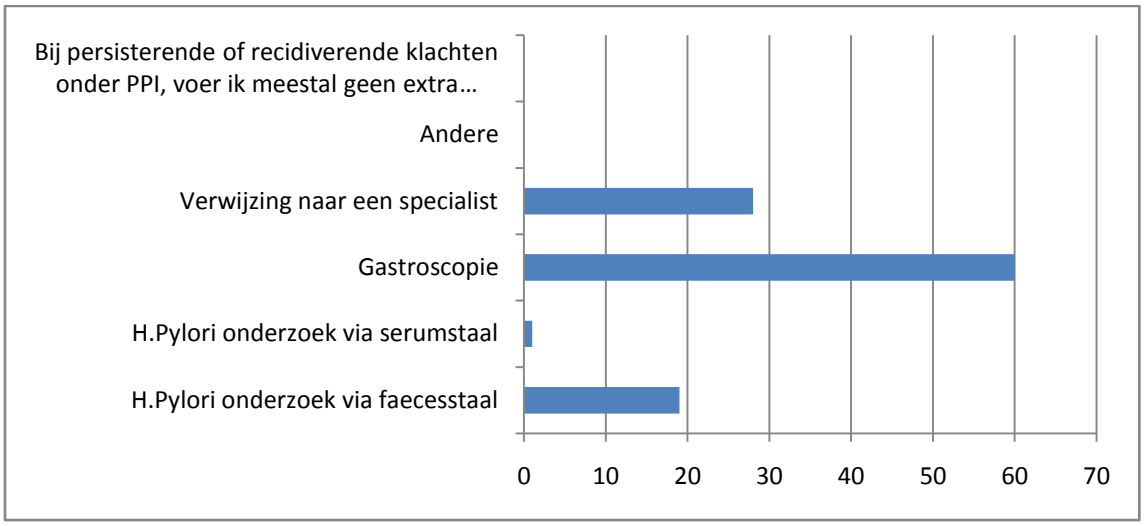
In het algemeen merk ik dat afbouw van een PPI na langdurig gebruik (vanaf 3 maanden) vaak als succesvol ervaren wordt.



Bij afbouw van een PPI merk ik bij veel patiënten het optreden van een rebound-effect



Indien ik extra onderzoek uitvoer omwille van uitblijvend effect van een PPI, is dit door middel van



BIJLAGE 2: Vragenlijst en Informed Consent patiënten

Onderzoek naar gebruik van maagzuurremmers in de huisartspraktijk.

Geachte heer, mevrouw,

In het kader van mijn master-na-masteropleiding huisartsgeneeskunde, doe ik een onderzoek naar het gebruik van medicatie die de zuursecretie in de maag remt. Dit onderzoek gebeurt in de periode van oktober 2014 tot en met december 2014, onder toezicht van de Universiteit Gent.

Protonpomp inhibitoren zijn medicijnen die behoren tot de categorie van maagzuurremmers. Deze hebben een belangrijke plaats in de behandeling van maagklachten of refluxklachten. Ook worden ze soms preventief gebruikt ter voorkoming van complicaties ten gevolge van ontstekingsremmers of andere maagbelastende medicatie.
Verschillende erkende instanties trachten, aan de hand van goed onderbouwd wetenschappelijk onderzoek, richtlijnen samen te stellen voor het correct gebruik van medicatie. Deze kunnen dan een hulpmiddel zijn voor de huisarts in zijn of haar aanpak. Zo werd er onlangs door de Nederlandse Huisartsen Vereniging een herziening gedaan rond de richtlijnen over maagklachten. Hierin, maar ook in meerdere Vlaamse richtlijnen, wordt de nadruk gelegd op, indien mogelijk, een zo kort mogelijk gebruik aan een zo laag mogelijke dosis van de maagzuursecretie remmers. Ook wordt er aangeraden om bij alle patiënten die reeds langdurig deze medicatie innemen, na te gaan in hoeverre deze medicijnen kunnen worden afgebouwd, dan wel worden stopgezet.
In de praktijk zien we echter dat er de laatste jaren een toename is van het algemeen gebruik van deze medicatie. Meerdere oorzaken kunnen hiervoor verantwoordelijk zijn.

Met dit onderzoek trachten we na te gaan voor welke redenen deze medicatie wordt voorgeschreven, in welke mate reeds afbouw wordt toegepast en op welke manier dit gebeurt.
Aan de hand van een enquête zal worden nagegaan hoe u als patiënt het gebruik van deze medicatie en het al dan niet afbouwen hiervan ervaart.
De uiteindelijke bedoeling is om in de toekomst onze aanpak voor maagklachten in de praktijk met het voorschrijven van deze maagzuurremmende medicatie zo correct en doeltreffend mogelijk toe te passen.

Alle gegevens zullen vertrouwelijk behandeld worden, dit in overeenstemming met de wet op de persoonlijke levenssfeer.

Uw deelname vindt plaats op vrijwillige basis. Dit wil eveneens zeggen dat u zich op elk moment uit de studie kunt terugtrekken zonder dat dit gevolgen heeft voor uw verdere behandeling en relatie met uw huisarts.
Deelname aan deze studie zal voor u geen therapeutisch voordeel met zich meebrengen.

Door het ondertekenen van een formulier voor geïnformeerde toestemming geeft u uw toestemming tot het meewerken aan de studie.
Indien u nog bijkomende vragen heeft over dit onderzoek, aarzel dan niet om contact op te nemen. Dit kan zowel bij mezelf als bij uw behandelende arts.

Na het invullen van de enquête gelieve deze dan terug te bezorgen op de huisartsenpraktijk te Gierlebaan 14, 2275 Lille. Dit kan zowel via de post als persoonlijk worden overhandigd. Gelieve de deadline van 15 december 2014 voor ogen te houden. Na deze datum kunnen uw gegevens niet meer mee worden verwerkt voor de studie.

Wij stellen uw medewerking voor dit wetenschappelijk onderzoek van harte op prijs en alvast bedankt!

Met vriendelijke groeten,
Dr. Stephanie Pauwels
Gierlebaan 14
2275 Lille
014/88.32.59

i.s.m.
Dr. Haeldermans Ellen
Prof. Dr. An De Sutter (UGent)

Naam deelnemer: ……..

VRAGENLIJST PATIËNTEN

Graag per vraag uw antwoord aankruisen of omcirkelen.

1) Welk van de volgende medicijnen gebruikt u? Duidt de letter aan waar in de rij het medicament dat u gebruikt voorkomt. (Meerdere antwoorden mogelijk)
    a. Esomeprazole / Nexiam
    b. Lanzoprazole / Dakar
    c. Omeprazole / Acidcare / Acidozol / Losec / Sedacid
    d. Pantoprazole / Ippracid / Maalox Control / Pantogastrix / Pantomed / Pantozol / Refluxine / Yoevid / Zurcale
    e. Rabeprazole / Pariet

2) In welke dosering gebruikt u deze medicatie op dit moment?
    a. 10 mg
        i. 1x/dag
        ii. 2x/dag
        iii. Meer dan 2x/dag
        iv. Enkel zo nodig
    b. 15 mg
        i. 1x/dag
        ii. 2x/dag
        iii. Meer dan 2x/dag
        iv. Enkel zo nodig
    c. 20mg
        i. 1x/dag
        ii. 2x/dag
        iii. Meer dan 2x/dag
        iv. Enkel zo nodig
    d. 30 mg
        i. 1x/dag
        ii. 2x/dag
        iii. Meer dan 2x/dag
        iv. Enkel zo nodig
    e. 40mg
        i. 1x/dag
        ii. 2x/dag
        iii. Meer dan 2x/dag
        iv. Enkel zo nodig

3) Wat is de reden voor het gebruik van deze medicatie?
    a. Pijnlijk branderig gevoel ter hoogte van de slokdarm
    b. Zure terugvloei / teruggeven
    c. Branderig gevoel ter hoogte van de maag
    d. Maagzweer
    e. Preventief als maagbescherming bij het gebruik van andere medicatie
    f. Weet ik niet
    g. Andere, specifieer 'Andere': ……

4) Gebruikt u deze medicatie enkel op voorschrift van uw arts?
    a. Ja
    b. Nee
    c. Af en toe neem ik dit ook op eigen initiatief

5) Hoe lang gebruikt u reeds deze medicatie?
    a. Sinds 6 maanden
    b. Tussen 6 maanden en 1 jaar
    c. Tussen 1 en 2 jaar
    d. Langer dan 2 jaar

6) Werd er voor het starten van deze medicatie één van volgende extra onderzoeken verricht op vraag van uw huisarts? (Meerdere antwoorden mogelijk)
    a. Gastroscopie (dit is een onderzoek waarbij er met een kleine camera via de mond in de maag en slokdarm kan worden gekeken),
    b. Stoelgangsonderzoek,
    c. Consultatie bij maag-darmspecialist,
    d. Er werd geen extra onderzoek verricht,
    e. Weet ik niet,
    f. Andere, specifieer 'Andere': ……

7) Wordt u tijdens het gebruik van deze medicatie hiervoor verder opgevolgd bij een arts?
    a. Ja
    b. Nee
    c. Weet ik niet

8) Heeft u ooit getracht te stoppen/verminderen met deze medicatie?
    a. Ja
    b. Nee

Zo ja,

i. hoe werd er getracht met deze medicatie te stoppen?
   a. Onmiddellijk volledige stop van de medicatie,
   b. De dosis van de medicatie stap voor stap verlagen tot volledige stop,
   c. Weet ik niet meer.

ii. Wat is de reden voor het stoppen/verminderen van deze medicatie? (meerdere antwoorden mogelijk)
   a. Dit was op aanraden van mijn (huis)arts,
   b. Ik neem niet graag medicatie,
   c. Ik vind dat ik al genoeg verschillende soorten medicatie moet nemen,
   d. Ik merkte geen verschil in klachten met de medicatie waardoor ik ermee wilde stoppen,
   e. Mijn klachten zijn verdwenen met de medicatie waardoor ik deze niet meer nodig vond.
   f. Ik kon de medicatie niet verdragen, ik kreeg er andere klachten door.
   g. Andere, specifieer 'Andere':
      ……..

Zo nee, wat is hiervoor de reden? (meerdere antwoorden mogelijk)

i. Ik mag dit niet stoppen van mijn (huis)arts
ii. Ik vrees dat de klachten dan terug zullen komen
iii. Ik weet niet hoe ik dit moet aanpakken
iv. Ik heb er nooit aan gedacht om te stoppen
v. Andere, specifieer 'Andere': ……

9) Bent u ooit een periode volledig gestopt geweest met deze medicatie?
   a. Ja
   b. Nee

Zo ja, wat was voor u de belangrijkste reden om terug met deze medicatie te starten?

a. het terug opkomen van de klachten waarvoor de medicatie werd gestart;
b. het optreden van klachten, anders dan waarvoor de medicatie werd gestart;
c. Ongerustheid/angst voor het mogelijk terugkomen van de klachten;
d. Andere, specifieer 'Andere': ……

10) Werd u tijdens het afbouwen of stoppen van deze medicatie begeleid door uw huisarts?
    a. Ja
    b. Neen, de afbouw of het stoppen van deze medicatie deed ik op eigen initiatief
    c. Neen, de afbouw of het stoppen van deze medicatie werd wel door de huisarts aangeraden, maar er werden verder geen adviezen hieromtrent gegeven.
    d. Ik heb tot nu toe nog niet getracht met deze medicatie te stoppen.

11) Wenst u graag te worden geholpen bij het afbouwen van de medicatie door uw huisarts?
    a. Ja
    b. Nee
    c. Weet ik nog niet

12) Welk van onderstaande argumenten zou u kunnen helpen bij het verminderen of stopzetten van de medicatie? Duid aan wat voor u als meest belangrijk wordt beschouwd.
    Indien u meerdere argumenten belangrijk vindt, gelieve de volgorde hiervan aan te duiden met 1-2-3, waarbij 1 meest belangrijk en 3 minst belangrijk is.

    a. Afbouwen in overleg met uw huisarts, door een persoonlijk afbouwschema op te stellen en zo nodig opvolging te voorzien.
    b. Het voorzien van een ander geneesmiddel dat tijdelijk gebruikt kan worden indien de klachten terug optreden.
    c. Extra info / aandacht voor aanpassing van voedings- en leefgewoonten, om zo de klachten te verminderen of weg te nemen zonder gebruik van medicatie.
    d. Andere, specifieer ‘Andere’: ……

HARTELIJK DANK VOOR HET INVULLEN VAN DE ENQUÊTE!

Indien u nog specifieke vragen of opmerkingen heeft kan u deze hieronder melden:

……
……
……
……
……
……
……
……
……

BIJLAGE 3: Vragenlijst en Informed Consent huisartsen

Geachte dokter,

In het kader van mijn master-na-masteropleiding huisartsgeneeskunde doe ik een onderzoek naar het gebruik van protonpomp inhibitoren in de huisartspraktijk.

Protonpomp inhibitoren zijn veelgebruikte medicijnen voor de behandeling van maagklachten. De laatste jaren ziet men een stijging van het aantal voorschriften. Ondanks de aanbevelingen voor goed gebruik, die in 2010 door de tripartite-werkgroep en de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen werden geformuleerd, werd er geen daling, noch stabilisatie bereikt in het gebruik van maagzuurremmers.

In mijn onderzoek tracht ik na te gaan voor welke indicaties PPI's worden voorgeschreven, in welke mate afbouw wordt toegepast, op welke manier dit gebeurt en hoe uw ervaringen als huisarts hiermee zijn.
Om een correct antwoord te formuleren op deze vragen is uw inbreng van groot belang.
Het is daarbij zeer belangrijk dat u bij het invullen van de enquête rekening houdt met wat u doorgaans in uw praktijk toepast. Het is zeker niet de bedoeling om na te gaan hoe uw kennis over de huidige richtlijnen is. Er zijn in deze enquête dan ook geen foute, noch juiste antwoorden.
Door het invullen van de enquête gaat u akkoord met deelname aan dit onderzoek.
Alle gegevens zullen vertrouwelijk behandeld worden en anoniem verwerkt.

Ik stel uw medewerking van harte op prijs en alvast bedankt!

Met vriendelijke groeten,

Dr. Stephanie Pauwels

ENQUÊTE HUISARTSEN

INDICATIES

1. Bij patiënten met een eerste episode klachten van pyrosis, zure regurgitatie of branderig gevoel epigastrisch, ben ik eerder geneigd om een protonpompinhibitor op te starten, in plaats van een antacidum of H2-antagonist.
    - Ja
    - Eerder wel
    - Eerder niet
    - Nee

2. Bij het opstarten van maagbelastende medicatie, zoals niet selectieve NSAID, start ik simultaan een PPI op.
    - Ja, indien de patiënt aangeeft een gevoelige maag te hebben (Niet eerder gedocumenteerd)
    - Ja, indien er endoscopische bevindingen zijn van maagletsels
    - Ja, altijd
    - Ja, indien de patiënt behoort tot de risicogroep
    - Nee, nooit

3. Voor onderstaande indicaties adviseer ik **chronisch** PPI-gebruik: (meerdere antwoorden mogelijk)
    - Pyrosis
    - Dyspeptische klachten
    - Branderig gevoel epigastrisch
    - Refluxoesofagitis graad A – B
    - Refluxoesofagitis graad C – D
    - Barretoesofagitis
    - Zollinger-Ellison syndroom
    - Andere: specifieer: …….

4. Bij onderstaande casussen met een eerste episode van klachten start ik een PPI op indien niet-medicamenteuze adviezen onvoldoende zijn:
    - Patiënt met klachten van een opgeblazen gevoel, snelle verzadiging en nausea.
    - Patiënt met klachten van zure reflux, branderige retrosternale pijn.
    - Patiënt met epigastrische branderige pijn, vnl. 's nachts, beter na inname van voedsel, doch erger bij drinken van koffie, alcohol of eten van chocolade.
    - Patiënt met refluxoesofagitis, endoscopisch vastgesteld
    - Patiënt, >70j, waarbij inname van een niet-selectief NSAID noodzakelijk is.
    - Patiënt, 55j, waarbij inname van een niet-selectief NSAID noodzakelijk is, zonder antecedenten van maaglijden
    - Patiënt, 55j, waarbij inname van een niet-selectief NSAID noodzakelijk is, met antecedenten van maaglijden

<u>GEBRUIK VAN ZUURREMMERS</u>

5. Bij het gebruik van protonpompinhibitoren werk ik over het algemeen meestal met volgende producten: (meerdere antwoorden mogelijk)
    - Esomeprazole
    - Nexiam
    - Lanzoprazole
    - Dakar
    - Omeprazole
    - Acidcare
    - Acidozol
    - Losec
    - Sedacid
    - Pantoprazole
    - Ippracid
    - Maalox Control
    - Pantogastrix
    - Pantomed
    - Pantozol
    - Refluxine
    - Yoevid
    - Zurcale
    - Rabeprazole
    - Pariet

6. Bij het opstarten van een **maagzuurremmer** doe ik dit meestal volgens
    - de ‘step-up’ methode. (=beginnen met een lage dosering en ophogen tot symptoomcontrole, en dit volgens het trappenpatroon: **antacidum – H2 antagonist - PPI**)
    - de ‘step-down’ methode. (beginnen met een hoge dosering en afbouwen tot nog net genoeg symptoomcontrole, en dit volgens het trappenpatroon: **PPI – H2 antagonist - antacidum**)
    - Rechtstreeks starten met een PPI aan een lage dagdosis (vb. omeprazole 20mg/dag, of overeenkomstig met een ander PPI)
    - Rechtstreeks starten met een PPI aan een gemiddelde dagdosis (vb. omeprazole 40mg/dag, of overeenkomstig met een ander PPI)
    - Rechtstreeks starten met een PPI aan een hoge dagdosis (vb. omeprazole 80mg/dag, of overeenkomstig met een ander PPI)
    - Andere, specifieer:……

7. Het gebruik van PPI bij patiënten met branderig epigastrisch gevoel, zonder endoscopische afwijkingen, raad ik als volgt aan:
    - Dagelijks gebruik van een dosis PPI, 1x of zo nodig 2x/dag
    - Enkel gebruik bij klachten (‘zo-nodig therapie’)
    - Andere, specifieer:……

<u>FOLLOW-UP</u>

8. Patiënten die op een PPI staan, tracht ik na enkele weken /maanden terug te zien op de raadpleging voor evaluatie van de medicamenteuze behandeling.
    - Ja, bij iedereen
    - Meestal wel, maar dit is afhankelijk van de indicatie
    - Nee, nooit
        - **<u>Zo ja/meestal wel</u>**, na gemiddeld hoeveel tijd voert u dit follow-up consult uit?
            - Na 2 weken PPI gebruik
            - Na 4 weken PPI gebruik
            - Na 8 weken PPI gebruik
            - Na 3 maanden PPI gebruik
            - Andere, specifieer: ……

9. Indien de patiënt tijdens het follow-up consult klachtenvrij is, maak ik ook tijd voor mogelijke afbouw van het geneesmiddel.
    - Ja
    - Meestal wel
    - Meestal niet
    - Nee
    - Ik voer meestal geen follow-up consult uit

10. Tijdens het follow-up consult verwittig ik de patiënt steeds dat men bij afbouw van het geneesmiddel rekening moet houden met een mogelijk 'rebound-effect'.
    - Ja
    - Meestal wel
    - Meestal niet
    - Nee
    - Ik voer meestal geen follow-up consult uit

STOPPEN/AFBOUW VAN PPI

11. Vanaf symptoomvermindering onder PPI tracht ik steeds om de dosering hiervan af te bouwen of het gebruik van het PPI te stoppen.
    - Ja
    - Eerder wel
    - Eerder niet
    - Nee

12. Afbouw van een PPI tracht ik meestal te doen als volgt:
    - Onmiddellijk stop PPI
    - Afbouw PPI tot een dosis van 20 mg/dag, daarna onmiddellijk stop
    - Afbouw van een PPI tot een dosis van 10 mg/dag, daarna onmiddellijk stop
    - Afbouw van een PPI, zo nodig ondersteund met een H2-antagonist
    - Afbouw van een PPI, zo nodig ondersteund met een antacidum
    - Ik bouw een PPI-behandeling meestal niet af.
    - Andere

13. In het algemeen merk ik dat afbouw van een PPI na langdurig gebruik (vanaf 3 maanden) vaak als succesvol ervaren wordt.
    - Ja
    - Eerder wel
    - Eerder niet
    - Nee
    - Ik bouw een PPI-behandeling meestal niet zelf af.

14. Bij afbouw van een PPI merk ik bij veel patiënten het optreden van een rebound-effect.
    - Ja
    - Eerder wel
    - Eerder niet
    - Nee
    - Ik bouw een PPI-behandeling meestal niet zelf af.

BIJKOMEND ONDERZOEK

15. Indien ik extra onderzoek uitvoer omwille van uitblijvend effect van een PPI, is dit door middel van: (meerdere antwoorden mogelijk)
    - H.Pylori onderzoek via faecesstaal
    - H.Pylori onderzoek via serumstaal
    - Gastroscopie
    - Verwijzing naar een specialist
    - Andere,specifieer:…….
    - Bij persisterende of recidiverende klachten onder PPI, voer ik meestal geen extra onderzoek uit.

BIJLAGE 4: Goedgekeurd protocol

Protonpomp-inhibitoren zijn veelgebruikte medicijnen voor de behandeling van maagklachten. De laatste jaren ziet men een stijging van het aantal voorschriften. Ondanks de aanbevelingen voor goed gebruik, die in 2010 door de tripartite-werkgroep en de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen werden geformuleerd, werd er geen daling, noch stabilisatie bereikt in het gebruik van maagzuurremmers.
PPI worden deze dagen couranter gebruikt als antacidum en niet meer specifiek tegen een peptisch ulcus of oesofagitis.
Recent hernieuwde NHG richtlijnen rond maagklachten leggen de nadruk op het belang van een stapsgewijze opbouw van zuurremming bij maagklachten en, indien mogelijk, eveneens de stapsgewijze afbouw van PPI's bij patiënten onder chronische therapie.
In de praktijk ziet men echter dat al vrij snel overgegaan wordt op behandeling met PPI's en is er vaak geen stapsgewijze afbouw.

Met dit onderzoek trachten we na te gaan voor welke indicaties PPI's worden voorgeschreven, in welke mate reeds afbouw wordt toegepast, op welke manier dit gebeurt en hoe de ervaringen van zowel huisarts als patiënt hiermee zijn.
Dit gebeurt aan de hand van een enquête bij patiënten uit de opleidingspraktijk. Er wordt eveneens een enquête over het voorschrijfgedrag van protonpomp inhibitoren en de ervaringen met afbouw hiervan bij huisartsen afgenomen.

De te implementeren patiënten voor dit onderzoek zijn patiënten uit de opleidingspraktijk, tussen 18 en 80 jaar, die in de voorbije 5 jaar minimaal gedurende 6 maanden protonpomp inhibitoren hebben gebruikt.
Deze patiënten worden geselecteerd door hun behandelende arts uit de praktijk, door middel van een zoekopdracht via het EMD-programma. De geselecteerde patiënten zullen door hun arts telefonisch gecontacteerd worden met de vraag of de onderzoeker, HAIO in de praktijk, toegang krijgt tot zijn of haar medisch dossier en de data anoniem mag gebruiken voor onderzoek. De patiënten die hun akkoord hiervoor geven zullen vervolgens schriftelijk en telefonisch worden uitgenodigd om deel te nemen aan de enquête.

De huisartsen uit de regio van de opleidingspraktijk zullen via de regionale huisartsenwachtpost aangeschreven worden met de vraagstelling voor deelname aan deze enquête. Er zal eveneens aan het ICHO-secretariaat de vraag worden gesteld om via de ICHO-Actua en op de website de enquête te mogen verspreiden.
Gedurende de periode januari 2015 tot maart 2015 zullen de bekomen data worden verwerkt.
Aan de hand hiervan trachten we een antwoord te vormen op de hierboven reeds vermeldde vragen.

BIJLAGE 5 : Gunstig advies Ethisch Comité

Universitair Ziekenhuis Gent

UNIVERSITEIT GENT

Afz: Commissie voor Medische Ethiek

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

COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK

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

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**
	2014/0346	29-sep-14	Zie "CC"

BETREFT
Advies voor monocentrische studie met als titel:

Gebruik van protonpomp inhibitoren in de huisartspraktijk - MAnaMA Stephanie Pauwels

Belgisch Registratienummer: B670201420732

Fase (Phase): NVT/NA

* Antwoord onderzoekers dd. 25/09/2014 op opmerkingen EC dd. 02/04/2014
* Adviesaanvraagformulier (aangepaste versie cfr. mail onderzoeker dd. 25/09/2014)
* (Patiënten)informatie- en toestemmingsformulier(bijlage 1) - aangepaste versie cfr. mail onderzoeker dd. 25/09/2014
* Informatieformulier voor de huisarts (bijlage 3) - aangepaste versie ontvangen cfr. mail onderzoeker dd. 25/09/2014
* Vragenlijsten
  - patiënten (bijlage 2) - ontvangen cfr. mail dd. 25/09/2014
  - huisartsen - via online tool (bijlage 4) - ontvangen cfr. mail dd. 25/09/2014

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 26/09/2014. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 26/09/2015, 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 26/09/2014. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 26/09/2015, 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).

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITE VAN 21/10/2014

THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 21/10/2014

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

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

J.

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**
	2014/0346	29-sep-14	Zie "CC"

Vervolg blz. 2 van het adviesformulier betreffende project EC UZG 2014/0346

- *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

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

Sandra De Paepe
09/332 28 88
sandra.depaepe@uzgent.be