Afbouw van onoordeelkundig gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartsenpraktijk

Dr. Virginie Maes, Universiteit Gent

Promotor: Prof. dr. Mirko Petrovic, Universiteit Gent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2017-2018

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Huisarts-in-opleiding: Dr. Virginie Maes, Universiteit Gent

Promotor: Prof. dr. Mirko Petrovic, Universiteit Gent

Praktijkopleider en collega's van de opleidingspraktijk: Dr. Annelies Deschepper, Dr. An Beselaere, Dr. Micheline Freson

Context: Protonpompinhibitoren (PPI's) zijn vaak voorgeschreven geneesmiddelen in de behandeling van maagklachten. De laatste jaren toonden verschillende studies echter aan dat meer dan de helft van die voorschriften gebaseerd is op een onjuiste indicatie. Bovendien hebben PPI's ook een aantal bijwerkingen zoals een verhoogd risico op respiratoire infecties, gastro-intestinale infecties en osteoporotische fracturen. Er bestaan nochtans verschillende recente aanbevelingen en richtlijnen wat betreft het correcte voorschrift van PPI's. Zo heeft de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (CTG) in 2010 zijn aanbevelingen over PPI's herzien. Ook de Nederlandse Huisartsgenootschap (NHG) heeft zijn standaard over de behandeling van maagklachten in 2013 aangepast. Tenslotte heeft ook The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) zijn richtlijn over dyspepsie en gastro-oesofageale refluxziekte herzien in 2014. **Methode:** 1. In deze masterproef werd in de opleidingspraktijk een praktijkverbeterend project uitgevoerd waarbij gedurende vier maanden patiënten die een PPI innemen zonder juiste indicatie werden gemotiveerd om de medicatie af te bouwen. Twee maanden na het project, werd nagegaan hoe de afbouw gelukt was. 2. Tijdens een Lokale Overleg Kring (LOK)-vergadering in oktober 2017 werd op basis van de huidige richtlijnen (van het CTG, van het NHG) een presentatie gegeven over de indicaties, de bijwerkingen en de afbouw van PPI's. Vijf maanden nadien werd via een enquête nagegaan wat het effect was van de bijscholing op de kennis en het voorschrijfgedrag van PPI's bij huisartsen. 3. Er werd tijdens de periode september t.e.m. december 2017 nagegaan hoeveel patiënten die actief een PPI innamen een pneumonie of een gastro-intestinale infectie ontwikkelden t.o.v. de patiënten die geen PPI innamen. Daarnaast werd ook nagegaan hoeveel patiënten die actief een PPI innamen vitamine B12, magnesiumtekort en ijzertekort hadden t.o.v. de patiënten die geen PPI innamen. **Resultaten:** In totaal werden 21 patiënten geïncludeerd. 1. De meerderheid van de patiënten die geïncludeerd werden in de studie, zijn erin geslaagd om het gebruik van PPI te stoppen (10/21) of af te bouwen (8/21). 2. Vijf van de 13 aanwezige huisartsen vulden de enquête in. De meerderheid heeft dankzij de LOK-vergadering veel bijgeleerd over indicaties, bijwerkingen en afbouw van PPI's. Ze zeggen ook allemaal dat ze sinds de LOK-vergadering meer voorschrijven volgens de richtlijnen. Vier van de vijf artsen ervaart de afbouw als "af en toe succesvol". 3. Van de patiënten die een PPI innamen gedurende de periode september-december 2017, ontwikkelde 5 % (19/359) een pneumonie t.o.v. 4 % (204/4936) van de patiënten die geen PPI innamen. Van de patiënten die een PPI innamen gedurende de periode september-december 2017, ontwikkelde 31 % (113/359) een gastro-intestinale infectie, dit t.o.v. 21 % (1018/4936) van de patiënten die geen PPI innamen. Daarnaast was vitamine B12 tekort en ijzertekort ook frequenter bij patiënten die een PPI innamen. **Conclusie:** De resultaten van deze pilootstudie tonen aan dat de afbouw van onoordeelkundig voorschrijven van PPI's in de huisartsenpraktijk haalbaar is. De vorming o.b.v. de recente richtlijnen had een positief effect op de kennis en het voorschrijfgedrag van de vijf artsen die de enquête invulden. Ten slotte kwamen in de opleidingspraktijk meer infecties alsook vitamine B12 tekort en ijzertekort voor bij patiënten onder PPI.

Contactgegevens: virginie.maes6@gmail.com

Inhoud

INLEIDING **6**

LITERATUURSTUDIE **6**

1. METHODOLOGIE 6
2. INDICATIES 6
   2.1 GERD of refluxoesofagitis *7*
   2.2 Ulcus *7*
   2.3 Gastritis of bulbitis *8*
   2.4 Zollinger-Ellison *8*
3. BIJWERKINGEN EN INTERACTIES 8
4. AFBOUW 9
   4.1 Invloed van interventies op niveau van de patiënt *10*
   4.2 Invloed van interventies op niveau van de arts *10*

ONDERZOEKSMETHODIEK **10**

1. STUDIEPOPULATIE 10
   1.1. Patiënten *10*
   1.2. Huisartsen *11*
   1.3. Patiënten met mogelijke bijwerkingen door PPI's *11*
2. INTERVENTIE 11
   2.1. Patiënten *11*
   2.2 Huisartsen *11*
   2.3 Patiënten met mogelijke bijwerkingen door PPI's *12*
3. ANALYSE 12
   3.1. Patiënten *12*
   3.2. Huisartsen *12*
   3.3. Patiënten met mogelijke bijwerkingen door PPI's *12*

RESULTATEN **12**

1. PATIËNTEN 12
2. HUISARTSEN 16
3. PATIËNTEN MET MOGELIJKE BIJWERKINGEN DOOR PPI'S 16

DISCUSSIE **16**

SUGGESTIE VOOR VERDER ONDERZOEK **18**

CONCLUSIES **18**

DANKWOORD **18**

REFERENTIES **19**

BIJLAGEN **22**

BIJLAGE 1: INFORMATIEBROCHURE VOOR DE PATIËNT(E) 22
BIJLAGE 2: TOESTEMMINGSFORMULIER VOOR DE PATIËNT 24
BIJLAGE 3: ENQUÊTE VÒÒR DE INTERVENTIE 25
BIJLAGE 4: ENQUÊTE NA DE INTERVENTIE 26
BIJLAGE 5: INFORMATIEVE AFFICHE VOOR PATIËNTEN I.V.M. DE STUDIE 27
BIJLAGE 6: HAND-OUTS VAN DE PRESENTATIE OP DE LOK 28
BIJLAGE 7: INFORMATIEBRIEF VOOR DE HUISARTSEN 34
BIJLAGE 8: ENQUÊTE VOOR DE HUISARTSEN 36
BIJLAGE 9: TOESTEMMINGSFORMULIER VOOR DE HUISARTSEN 39

BIJLAGE 10: GOEDGEKEURD PROTOCOL.....40
BIJLAGE 11: GUNSTIG ADVIES ETHISCH COMITÉ 41

Inleiding

Als beginnende HAIO werkzaam op een dienst geriatrie, viel het mij op dat veel van de patiënten een protonpompinhibitor (PPI) langdurig gebruikten. Bovendien was het vaak onduidelijk waarvoor de medicatie ooit werd opgestart en of de indicatie correct was. Gezien het feit dat het chronische gebruik van PPI's het risico op bijwerkingen en geneesmiddeleninteracties verhoogt en de kost van de zorg verhoogt, was de vraag op welke manier het aantal voorschriften van deze medicatie kon verminderd worden. De masterproeven van Stephanie Pauwels, Annelies De Groote en Evelien Monbailliu toonden al aan dat afbouw van protonpompinhibitoren in de huisartspraktijk mogelijk is (1–3). De opzet van deze masterproef was enerzijds om zoals in de masterproef van Annelies De Groote een kwaliteitsverbeterend praktijkproject op te zetten met als doel om het aantal patiënten onder PPI in de opleidingspraktijk ("De Maalderij") te verminderen en anderzijds om het effect van een LOK-vergadering op het voorschrijfgedrag van huisartsen betreffende PPI's na te gaan. Dit laatste werd al gesuggereerd in de masterproef van Stephanie Pauwels (3).

Literatuurstudie

1. Methodologie

Eerst en vooral werden de meest recente richtlijnen betreffende het gebruik van PPI bij maagklachten opgezocht. De volgende quaternaire bronnen werden geraadpleegd: EBMPracticeNet, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV), Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), Farmaka, National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Vervolgens werd via PubMed database gezocht naar tertiaire bronnen zoals systematic reviews en meta-analyses. Zoektermen die hiervoor gebruikt werden waren 'proton pump inhibitors', 'indication', 'adverse effects', 'rebound', 'primary care', 'step down', 'cessation of treatment' en 'therapy reduction'.

2. Indicaties

PPI's worden te vaak voor een onjuiste indicatie voorgeschreven: bv. bij functionele dyspepsie of bij niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID) gebruik zonder hoog risico op ulceraties (zie 2.2 preventie van ulceraties). Indien toch een medicamenteuze behandeling nodig is bij atypische klachten, wordt beter voor een antacidum of H_2-antihistaminicum gekozen (4).

In 2014 was de incidentie van "maagpijn", "zuurbranden" en "indigestie/dyspepsie" in België respectievelijk 4.74, 2.49 en 2.41 per duizend patiënten per jaar (5). In datzelfde jaar waren er meer dan twee miljoen Belgen die PPI gebruikten, hetgeen 100 miljoen euro kostte aan het RIZIV (6).

Er zijn slechts enkele bewezen indicaties voor het gebruik van PPI's in de eerste lijn: een gastro-oesofageale refluxziekte (GERD) of een refluxoesofagitis, een ulcus of preventie ervan in specifieke omstandigheden, Helicobacter pylori (Hp) eradicatie, een gastritis of bulbitis en de ziekte van Zollinger-Ellison (4,7).

In bepaalde gevallen is het bovendien van belang om tijdig een gastroscopie uit te voeren voordat men het PPI (verder) voorschrijft. PPI's kunnen immers de pijn die door een maligniteit veroorzaakt wordt verminderen. Er moet in elk geval een gastroscopie uitgevoerd worden bij 50-plussers, als er geen verbetering is van de klachten na vier weken behandeling, bij alarmsymptomen (vermagering, dysfagie, odynofagie, braken, gastro-intestinale bloeding, epigastrische massa, ferriprieve anemie en icterus) en bij de opvolging van een Barrett slokdarm (7,8).

2.1 GERD of refluxoesofagitis

PPI's kunnen voor typische en frequente **reflux**klachten voorgeschreven worden gedurende vier weken en daarna enkel indien nodig. Typische refluxklachten zijn pyrosis, zure regurgitatie en/of branderig gevoel epigastrisch. Frequente refluxklachten zijn klachten die minstens één maal per week optreden. In dat geval kan er bv. geopteerd worden voor de stof omeprazol 10 of 20 mg per dag (equivalentietabel voor PPI's cf. tabel 1) (8).

Indien reflux**oesofagitis** via endoscopie wordt vastgesteld, dan kan bv. omeprazol 20 of 40 mg per dag voorgeschreven worden gedurende vier tot acht weken, bij oesofagitis graad C of D zelfs levenslang (4,8).

Tabel 1: Equivalentietabel voor PPI's (9)

PPI	standaard dosis	lage dosis (on demand)	dubbele dosis
Esomeprazol	20 mg/dag[1]	niet beschikbaar	40 mg/dag[3]
Lansoprazol	30 mg/dag	15 mg/dag	2 x 30 mg/dag[2]
Omeprazol	20 mg/dag	10 mg/dag[2]	40 mg/dag
Pantoprazol	40 mg/dag	20 mg/dag	2 x 40 mg/dag[2]
Rabeprazol	20 mg/dag	10 mg/dag	2 x 20 mg/dag[2]

[1]lager dan de erkende 40 mg startdosis van esomeprazol voor GERD, maar wanneer men meta-analyses bestudeert over dosisafhankelijke effecten wordt esomeprazol 20 mg beschouwd als een dosisequivalent van omeprazol 20 mg

[2]off-label dosis voor GERD

[3]40 mg wordt aanbevolen als een dubbele dosis voor esomeprazol omdat esomeprazol 20 mg als equivalent beschouwd wordt van omeprazol 20 mg (cf.[1])

2.2 Ulcus

Preventie van ulcera bij inname van NSAID is enkel nodig bij risicopatiënten: ouderen boven 65 jaar, patiënten met comorbiditeit (reumatoïde artritis, hartfalen, diabetes mellitus), patiënten met antecedenten van peptische ulcera of gecompliceerd ulcus en patiënten die corticosteroïden, anti-aggregantia of anticoagulantia innemen. Bij deze patiënten wordt een PPI voorgeschreven zolang er een NSAID wordt ingenomen (bv. omeprazol 20 mg per dag) (8).

Bij de **diagnose** van een ulcus, wordt een PPI voorgeschreven gedurende vier weken (bv. omeprazol 20 mg per dag) (7).

Bij de diagnose van een ulcus is het van belang om de Hp status van de patiënt te bepalen en zo nodig te eradiceren (4). Indien de patiënt **Hp** positief is, moet gedurende een week de volgende behandeling toegediend worden: PPI twee maal per dag (bv. omeprazol 20 mg twee maal per dag) en een combinatie van twee types antibiotica (amoxicilline of tetracycline en metronidazol). Indien Hp positief is in de aanwezigheid van een ulcus, moet na die week behandeling nog 3 weken verder

behandeld worden voor het ulcus (cf. hierboven). Zes weken later moet Hp dan opnieuw getest worden (7).

Andere indicaties voor het bepalen van de Hp status zijn: patiënt van allochtone afkomst, recidiverende klachten, chronisch PPI gebruik zonder klachten, NSAID opstarten bij een patiënt met voorgeschiedenis van een ulcus (4).

Hp wordt bepaald a.d.h.v. een biopsie, een faecestest, een C13-ademtest of een serologische test. Een biopsie wordt uitgevoerd tijdens een endoscopisch onderzoek. Bij een faecestest wordt gezocht naar Hp antigenen. Bij een C13-ademtest wordt een vloeistof met C13 gemerkt ureum opgedronken. Indien Hp aanwezig is wordt dit ureum via urease gesplitst en komt C13 gemerkt koolstof vrij in de uitgeademde lucht. De faecestest en de C13-ademtest hebben beide een sensitiviteit alsook een specificiteit van meer dan 90 %. Bij deze twee testen moet de PPI minstens twee weken gestopt zijn, de antibiotica minstens vier weken en de H_2-antihistaminicum minstens één dag. Een serologische test kan gebruikt worden indien een patiënt een PPI inneemt. Het heeft wel een lagere sensitiviteit en blijft ook positief bij een oude (behandelde) infectie (4,10).

2.3 Gastritis of bulbitis

Indien erosieve gastritis of bulbitis endoscopisch wordt vastgesteld, dan kan zoals bij de diagnose van oesofagitis bv. omeprazol 20 of 40 mg per dag voorgeschreven worden gedurende vier tot acht weken. Het is belangrijk om bij deze diagnose eveneens Hp te bepalen (4,8).

2.4 Zollinger-Ellison

Het syndroom van Zollinger-Ellison is een zeldzame neuro-endocriene tumor die hardnekkige ulcera veroorzaakt. De behandeling ervan is een levenslange hoge dosis PPI (11).

3. Bijwerkingen en interacties

De meest frequent voorkomende bijwerkingen van PPI's zijn **nausea, diarree, hoofdpijn, rash en rebound reflux** na plots stoppen van de behandeling. Rebound reflux kan fysiologisch verklaard worden door het feit dat PPI's hypergastrinemie veroorzaken wat hyperplasie veroorzaakt van de maagwand en dus verhoogde zuurproductie bij het stoppen van PPI's. Het is dus van belang om bij stoppen van een PPI een afbouwschema te volgen en eventueel een H_2-antihistaminicum of een antacidum te gebruiken als rescue-medicatie (4,6,7,12,13).

Bij langdurig gebruik van PPI's kunnen ook **vitaminetekorten en tekorten in oligo-elementen** ontstaan. Vitamine B12 deficiëntie en hypomagnesiëmie werden beschreven in systematische reviews van observationele studies. Een case-control studie toonde aan dat het risico op vitamine B12 deficiëntie groter was bij PPI gebruik van meer dan één jaar, bij ouderen, bij ondervoede patiënten of bij patiënten die andere geneesmiddelen nemen die een invloed hebben op vitamine B12 (bv. metformine) (13). Om hypomagnesiëmie te voorkomen is het eveneens van belang om zeer voorzichtig te zijn bij langdurig PPI gebruik bij patiënten die ook andere geneesmiddelen nemen die een invloed hebben op het magnesiumgehalte (bv. digoxine en diuretica) (13). Vitamine B12 deficiëntie kan fysiologisch verklaard worden doordat het zuur nodig heeft om in de maag proteolyse te ondergaan om daarna geabsorbeerd te kunnen worden. Hypomagnesiëmie kon tot heden fysiologisch niet verklaard worden (12). Daarnaast werd ijzerdeficiëntie onlangs bewezen in een case-control studie van Lam et al. Een lage pH is immers ook nodig voor de correcte absorptie van ijzer (14).

Daarnaast wijzen observationele studies op een mogelijks hoger risico op het ontwikkelen van **gastro-intestinale infecties en/of longontstekingen**. Een lage pH is bactericide waardoor er bij PPI gebruik meer infecties kunnen ontstaan in de maagdarmtractus en bijgevolg bij aspiratie ook in de longen. Het (herhaaldelijk) voorkomen van Clostridium difficile infecties is beschreven. Betreffende pneumonieën toonden de eerste studies een verhoogd risico, maar nieuwere studies weerlegden dit (12,13).

Verhoogd **risico op** osteoporose met gerelateerde **fracturen** is beschreven in retrospectieve studies. Dit zijn echter studies met methodologische zwakte en mogelijks confounders. In 2012 verscheen er eveneens een prospectieve studie die een klein verhoogd absoluut fractuurrisico toont bij PPI gebruikers. Het risico zou volgens sommige studies afhankelijk zijn van de duur van de inname: hoe langer de inname, hoe groter het fractuurrisico. De theoretische verklaring voor een verhoogd fractuurrisico is een verminderd calciumabsorptie alsook een verstoring van de osteoclastenactiviteit. Deze laatste zijn immers ook afhankelijk van een H-K ATPase die lijkt op de protonpomp in de pariëtale cellen (12,13).

Maagkanker te wijten aan chronisch PPI gebruik is (nog) niet bewezen maar wel mogelijk gezien chronisch PPI gebruik hypergastrinemie veroorzaakt alsook ontwikkeling van enterochromaffine-achtige (ECL) cel hyperplasie. Patiënten onder PPI behandeling die bovendien Hp positief testen zouden een groter risico hebben op maagcorpusatrofie en dus atrofische gastritis, wat een verhoogd risico geeft op maagkanker (15).

Bijwerkingen ter hoogte van de **nier** zijn eveneens beschreven bij chronisch PPI gebruik. Dit zijn echter observationele studies met lage evidentie. Het mechanisme van nierlijden bij PPI gebruik is ongekend, maar wellicht veroorzaakt door een immunologische reactie (13,16,17).

A.d.h.v. farmacovigilantie data werd een verhoogd **cardiovasculair risico** vastgesteld na vijf jaar PPI gebruik (13,18).

Er zou bovendien een associatie bestaan tussen PPI-gebruik en **dementie**. Dit zou te wijten zijn aan een vitamine B12 deficiëntie alsook aan een verhoging van β-amyloïd in de hersenen van muizen (13,19).

Ten slotte is er een associatie tussen het ontstaan van subacute cutane erythemateuze **lupus** en PPI gebruik (20).

Wat betreft de geneesmiddelen**interacties** zijn de volgende beschreven: verminderde resorptie van itraconazol, van ijzer, van bepaalde protease-inhibitoren en proteïnekinase-inhibitoren. Daarnaast zouden bepaalde PPI's (vnl. omeprazol en esomeprazol) het anti-aggregerend effect van clopidogrel verminderen, hoewel de klinische relevantie hiervan onduidelijk is. Uit voorzorg wordt er geadviseerd om enkele uren tot 12 uren (voor clopidogrel) te wachten tussen de inname van een PPI en een geneesmiddel die interacties heeft met PPI (6,7).

4. Afbouw

Afbouwen van chronische inname van PPI is nuttig omwille van bovengenoemde bijwerkingen en interacties en omwille van de kost voor patiënt en maatschappij.

Het is echter duidelijk dat afbouw van chronisch PPI gebruik moeilijk is omwille van het placebo-effect. De farmacologische afhankelijkheid zou maar beperkt zijn (21).

PPI's die gedurende meer dan twee maanden worden ingenomen en waarvoor er geen indicatie is voor chronisch gebruik, worden afgebouwd volgens een bepaald schema om rebound klachten te voorkomen. Het schema bestaat uit 10 dagen halve dosis waarna 10 dagen om de dag en daarna volledig stoppen. Tijdens de afbouw kan er een H_2-antihistaminicum of een antacidum gebruikt worden als rescue-medicatie. Dit verhindert rebound reflux. Afbouw van PPI's is mogelijk bij 70 %, waarvan 30 % volledig kan stoppen (4,6,13).

Gezien het overmatig gebruik van PPI voor een niet correcte indicatie en de moeilijkheid van afbouw, zijn er interventies nodig om deze afbouw te vergemakkelijken. Mogelijke interventies zijn: informatie voor artsen betreffende incorrect gebruik van medicatie, vergoeding voor de evaluatie van de medicatielijst, START-STOPP criteria (22,23), patiënteninformatie, multidisciplinaire interventies met apothekers, verpleegkundigen en huisartsen en een betere communicatie tussen huisartsen en specialisten (24).

4.1 Invloed van interventies op niveau van de patiënt

Het praktijkverbeterende project van Annelies De Groote (1) toonde al aan dat de afbouw van chronisch PPI gebruik zonder correcte indicatie mogelijk is dankzij het motiveren van patiënten. Andere studies toonden reeds aan dat patiëntgerichte programma's uitgevoerd met het opsturen van een informatieve mail (25), informatie door een verpleegkundige (26) of een huisarts (27) een positief effect hadden op de afbouw van PPI's.

4.2 Invloed van interventies op niveau van de arts

Artsen die vertrouwd zijn met en ongerust zijn over de bijwerkingen van PPI schrijven die geneesmiddelen minder vaak voor (28).

Het praktijkverbeterende project van Evelien Monbailliu toonde aan dat het bijscholen van huisartsen betreffende het gebruik van PPI's, het aantal voorschriften van PPI kan verminderen (2).

Onderzoeksmethodiek

1. Studiepopulatie

1.1. Patiënten

De proefpersonen werden gerekruteerd in huisartsenpraktijk "De Maalderij" in de periode van 1 oktober 2017 t.e.m. 31 januari 2018. Het ging om een gelegenheidssteekproef waarbij de vier huisartsen van de huisartsenpraktijk patiënten konden includeren. Elke volwassen patiënt die een vervolgvoorschrift van een PPI vroeg aan één van de artsen, bij wie het echter ging om een voorschrift zonder duidelijke indicatie kon in de studie geïncludeerd worden. De inclusie- en exclusiecriteria zijn in tabel 2 terug te vinden. De huisarts gaf bij die patiënten mondelinge en schriftelijke informatie (zie bijlage 1). Indien de patiënt akkoord ging om deel te nemen, werd hem/haar gevraagd om het formulier voor de geïnformeerde toestemming te ondertekenen (zie bijlage 2) en een enquête in te vullen (zie bijlage 3). Twee maanden nadien werd gevraagd aan de patiënten om een tweede enquête in te vullen en die in de praktijk af te geven (zie bijlage 4). Vierentwintig patiënten werden aangesproken en geïnformeerd over de studie. Drie patiënten

weigerden om deel te nemen. De andere 21 patiënten vulden de enquête vóór de interventie en de enquête na de interventie in.

Tabel 2: Inclusie- en exclusiecriteria voor de studie

Inclusiecriteria	**Exclusiecriteria**
leeftijd ≥ 18 jaar	correcte indicatie voor chronisch gebruik
GMD*-houdende patiënt sinds min. 2 jaar	niet in staat om de informatiebrochure te begrijpen
chronisch PPI-gebruik (≥ 3 maanden)	

* Globaal Medisch Dossier (GMD)

1.2. Huisartsen

Op 12 oktober 2017 werd een Lokale Overleg Kring (LOK)-vergadering georganiseerd betreffende indicaties, bijwerkingen en afbouw van PPI's. De voorstelling werd door mezelf gegeven. Dertien huisartsen namen deel aan deze LOK-vergadering.

1.3. Patiënten met mogelijke bijwerkingen door PPI's

Hiervoor werden de Elektronische Medische Dossiers (EMD) van de patiënten in huisartsenpraktijk "De Maalderij" doorzocht. Het medisch programma dat in deze praktijk gebruikt wordt is CareConnect®. In "De Maalderij" waren er 6395 actieve patiëntendossiers in 2017, waarvan 2515 Globaal Medische Dossiers (GMD).

2. Interventie

2.1. Patiënten

Tijdens de maand september 2017 werd een informatieve vergadering georganiseerd voor alle huisartsen van huisartsenpraktijk "De Maalderij". Tijdens deze vergadering werd uitleg gegeven over indicaties, bijwerkingen en afbouw van PPI's. Daarnaast werd uitleg gegeven over de opzet en methode van deze studie.

Gezien er twee maanden na de start van de studie nog maar 17 patiënten aan de studie deelnamen, werd er beslist om een affiche bij het onthaal en in de wachtzaal op te hangen (zie bijlage 5). Twee maanden nadien namen 21 patiënten in het totaal deel aan de studie.

Elke patiënt kreeg een informatiebrief (zie bijlage 1), tekende een toestemmingsformulier (zie bijlage 2) en vulde samen met zijn/haar huisarts de eerste enquête in (zie bijlage 3). De patiënt(e) kreeg onmiddellijk de tweede enquête mee met de vraag om die twee maanden na de poging tot afbouw af te geven op het secretariaat (zie bijlage 4). Indien de patiënt(e) drie maanden na de start van de interventie de tweede enquête nog niet had binnengebracht in de praktijk, werd de patiënt(e) door het secretariaat of de onderzoekster telefonisch gecontacteerd. Op deze manier was het mogelijk om bij alle patiënten de twee enquêtes ingevuld terug te krijgen.

2.2 Huisartsen

Op 12 oktober 2017 werd een LOK-vergadering georganiseerd in huisartsenpraktijk "De Maalderij". De hand-outs van de presentatie die toen gegeven werd, zijn in bijlage 6 te vinden. Vier maanden na deze vergadering werd aan de 13 artsen een informatiebrief over de studie en een enquête opgestuurd (zie bijlage 7 en 8). Indien de huisartsen akkoord gingen met deelname, moesten ze ons

het toestemmingsformulier ingevuld en ondertekend terugsturen (zie bijlage 9). Ondanks drie schriftelijke herinneringen via mail en één telefonische herinnering, kwamen in totaal slechts vijf enquêtes ingevuld terug.

2.3 Patiënten met mogelijke bijwerkingen door PPI's

Dankzij het statistisch programma in CareConnect® werd nagekeken tijdens de periode september t.e.m. december 2017 of er meer gastro-intestinale infecties en/of pneumonieën voorkwamen bij patiënten die actief een PPI innamen i.v.m. de patiënten die geen PPI innamen. Daarnaast werd aan het laboratorium gevraagd om ons een lijst te geven van de patiënten met hypovitaminose B12, magnesiumtekort en ijzertekort tussen de periode van 1 september 2017 t.e.m. 31 december 2017.

3. ANALYSE

3.1. Patiënten

In de enquête vóór de interventie werd gekeken naar de leeftijd, de eventuele comorbiditeit (reumatoïde artritis, diabetes mellitus en hartfalen), het gebruik van bepaalde medicatie (NSAID, bloedverdunners, corticosteroïden), de voorgeschiedenis van een ulcus en de indicatie waarvoor de patiënt(e) een PPI inneemt. In de enquête na de interventie werd nagekeken hoe het PPI werd afgebouwd, of er volledig kon afgebouwd worden (t.t.z. gemiddeld minder dan drie keer per week PPI nodig), welke rescue-medicatie er werd gebruikt bij volledige afbouw, of er bij onvolledige stop toch een reductie van de dagdosis was doorgevoerd en ten slotte wat de reden was voor de ev. onvolledige stop. De reden van onvolledige stop werd telefonisch nagevraagd als open vraag bij alle patiënten die de PPI niet volledig hadden kunnen stoppen. Op al deze bovengenoemde factoren werd een kwalitatieve analyse gedaan.

3.2. Huisartsen

In de enquête werd nagegaan tot welke leeftijdscategorie de huisarts behoorde, wat hij/zij heeft bijgeleerd tijdens de LOK-vergadering, of zijn/haar voorschrijfgedrag voor PPI's veranderd is sinds de LOK-vergadering en wat zijn/haar kennis is betreffende indicaties, afbouw en bijwerkingen van PPI's.

3.3. Patiënten met mogelijke bijwerkingen door PPI's

Alle patiënten die tussen september en december 2017 actief een PPI innamen werden vergeleken met de patiënten die geen PPI innamen. Via de 10^{e} editie van de International Classification of Diseases (ICD-10) werden de volgende diagnoses nagekeken: gastritis, gastro-enteritis, pneumonie. Daarnaast werd voor dezelfde groep patiënten nagekeken hoeveel er respectievelijk hypovitaminose B12, magnesiumtekort en ijzertekort hadden.

Resultaten

1. Patiënten

De overgrote meerderheid van de geïncludeerde patiënten zijn volwassenen onder de 65 jaar die een PPI innemen omwille van GERD of oesofagitis, die geen voorgeschiedenis hebben van een ulcus en die geen geneesmiddelen nemen die een verhoogd risico geven op ulcera (zie tabel 3). Slechts 23,8 %

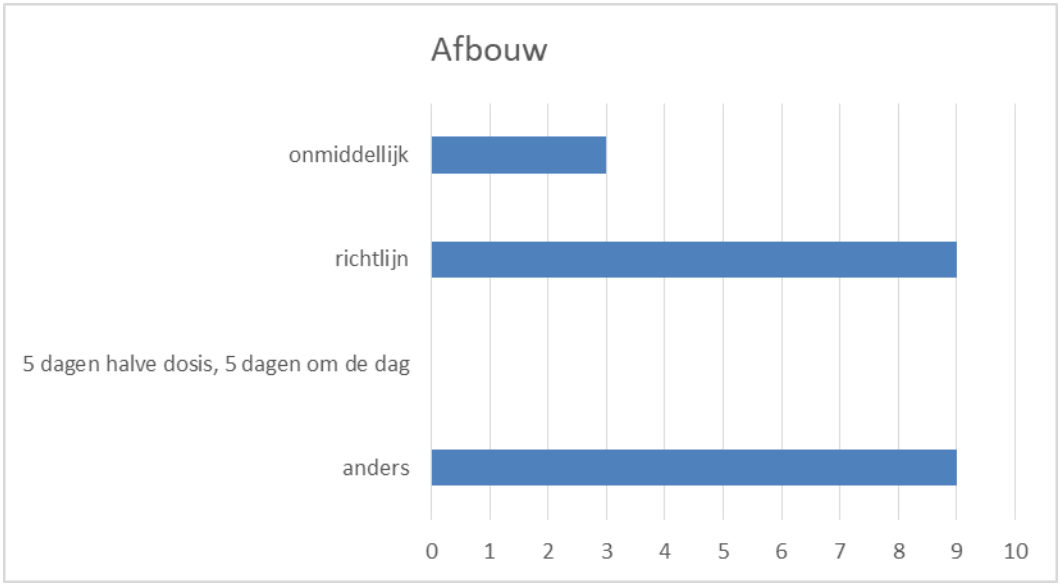
van de patiënten is ouder dan 65 jaar. Eén patiënt neemt een PPI omwille van gastritis en één patiënt omwille van atypische klachten.

Tabel 3: Algemene kenmerken van de patiënten

		Aantal
leeftijd	18-65 jaar	16
	> 65 jaar	5
indicatie	GERD of oesofagitis	19
	gastritis	1
	preventief	0
	atypische klachten	1
comorbiditeit	reumatoïde artritis	1
	hartfalen	1
	diabetes mellitus	2
voorgeschiedenis ulcus	ja	1
	neen	20
medicatie	corticosteroïden	0
	NSAID	1
	bloedverdunners	2
	geen	19

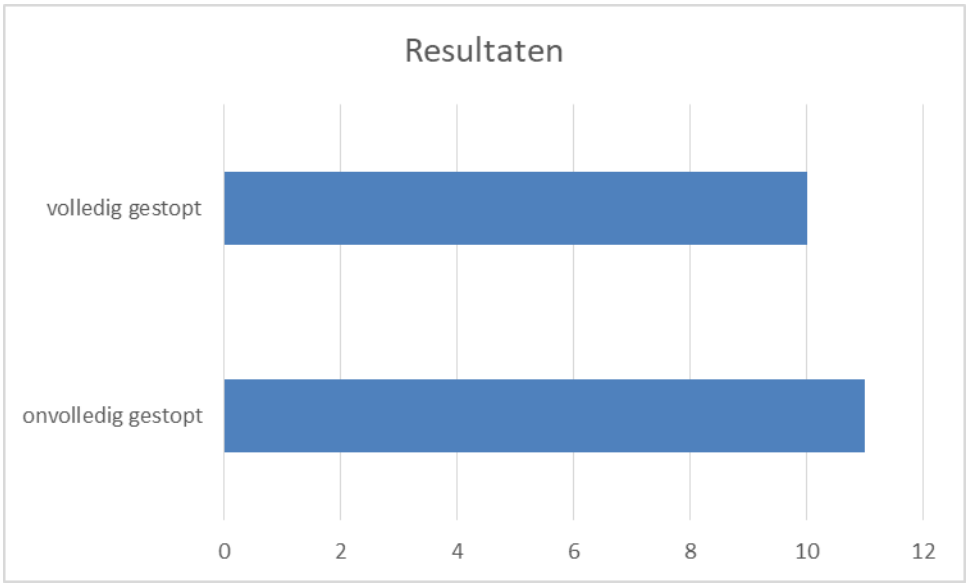
Ongeveer de helft van de patiënten had het afbouwschema van Farmaka gevolgd, d.w.z. 10 dagen aan halve dosis en daarna 10 dagen om de dag. Ongeveer de andere helft had een ander afbouwschema gebruikt (bv. om de dag gedurende één à twee weken, halve dosis gedurende twee weken, afbouw over meer dan 3 weken). Een minderheid van de patiënten, namelijk drie patiënten, was de medicatie onmiddellijk gestopt (zie grafiek 1).

Grafiek 1: Methode van PPI afbouw

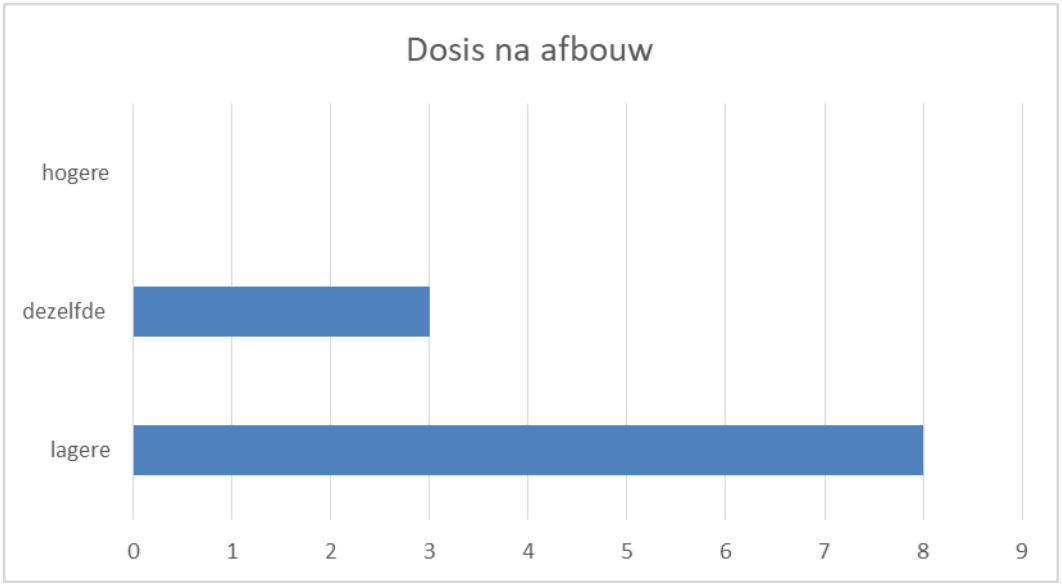


Als men kijkt hoe de afbouw gelukt is, is bijna de helft (nl. 10 patiënten) volledig gestopt met PPI inname. De andere helft (nl. 11 patiënten) heeft niet volledig kunnen stoppen. Hiervan heeft de meerderheid van de patiënten (namelijk acht) de dagdosis van de PPI kunnen verminderen en bij drie ervan is de dagdosis dezelfde gebleven (zie grafieken 2 en 3).

Grafiek 2: Aantal patiënten die volledig vs. onvolledig konden stoppen

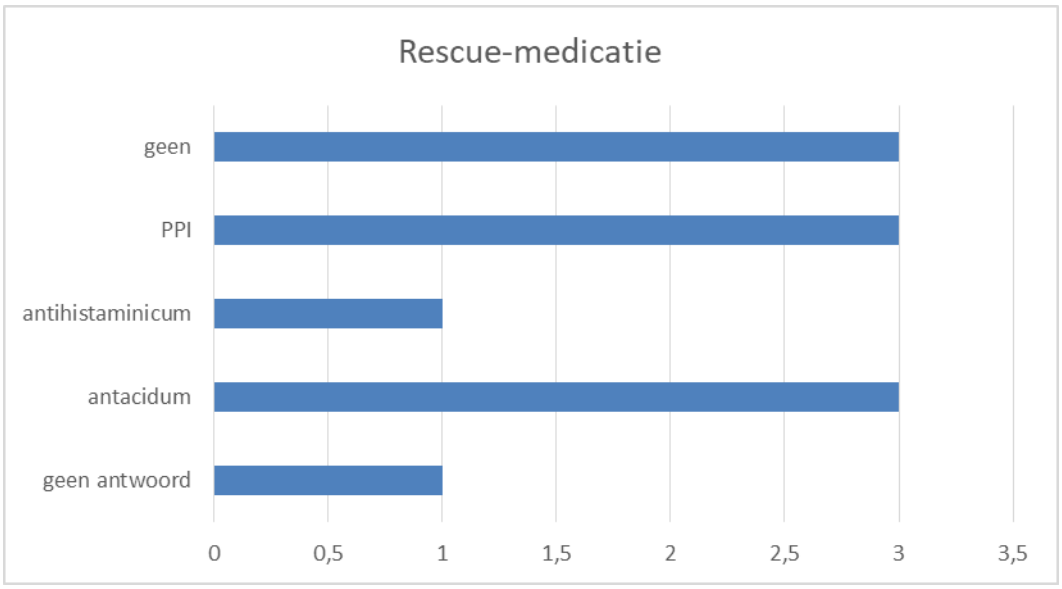


Grafiek 3: Dosis van PPI bij onvolledige afbouw



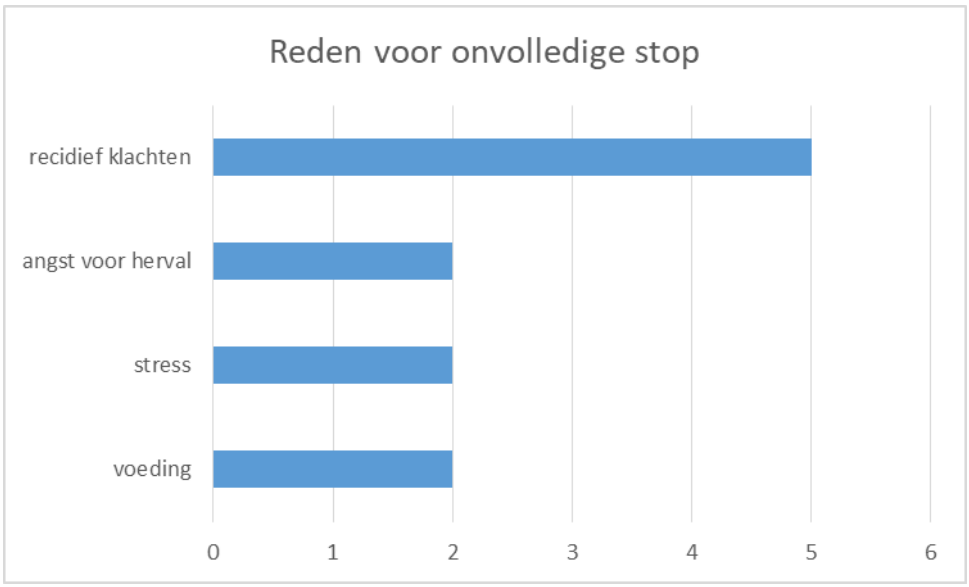
Zeven van de tien patiënten die volledig hebben kunnen afbouwen, nemen soms nog rescue-medicatie. Bij een even groot aantal is dat ofwel een antacidum ofwel een PPI. Bij slechts één patiënt was dit een antihistaminicum en bij één patiënt was die vraag open gebleven (zie grafiek 4).

Grafiek 4: Rescue-medicatie bij volledige stop



Ten slotte werd er onderzocht wat de reden was dat 11 patiënten niet volledig konden stoppen met de PPI inname. De meerderheid van de patiënten (n=5) gaf aan dat ze de medicatie niet (volledig) hadden kunnen stoppen omwille van een recidief van de klachten. Twee daarvan bleven dezelfde dosis nemen als vóór de interventie, de drie andere patiënten hadden de PPI dosis wel kunnen afbouwen. De zes andere patiënten die niet volledig hadden kunnen afbouwen waren angstig om te hervallen, hadden te veel maagklachten door stress of hadden maagklachten door een Bourgondische levensstijl (zie grafiek 5).

Grafiek 5: Reden voor onvolledige stop



2.Huisartsen

De vijf huisartsen die de enquête beantwoord hebben, zijn allen tussen de 30 en 45 jaar. De meerderheid heeft **veel bijgeleerd** tijdens de LOK-vergadering en dit zowel over indicaties, bijwerkingen en afbouw van PPI's. Eén huisarts heeft weinig bijgeleerd en enkel over de afbouw van PPI's. Sinds de LOK-vergadering, zeggen ze wel alle vijf PPI's **meer voor te schrijven volgens de richtlijnen**. Qua indicaties scoren de vijf artsen goed, **behalve i.v.m. indicaties voor PPI voorschrift bij NSAID inname**. De vijf huisartsen **proberen PPI's af te bouwen** als de symptomen verminderd zijn. Eén van de artsen adviseert om chronische PPI zonder indicatie onmiddellijk te stoppen. Slechts één van de artsen ervaart afbouw van chronische PPI als "meestal succesvol", de andere vier artsen ervaren het als "**af en toe succesvol**". Wat betreft mogelijke en bewezen bijwerkingen van PPI's, hebben drie van de vijf artsen correct op de vragen geantwoord.

3.Patiënten met mogelijke bijwerkingen door PPI's

Tijdens de periode september t.e.m. december 2017 waren er 359 patiënten die actief een PPI innamen. Hiervan kregen 113 patiënten (31 %) een **gastro-intestinale infectie** en 19 patiënten (5 %) een **pneumonie** tijdens die periode.

Tijdens dezelfde periode waren er 4936 patiënten die geen PPI innamen. Hiervan kregen 1018 patiënten (21 %) een gastro-intestinale infectie en 204 (4 %) een pneumonie.

Men onderzocht eveneens **vitamine B12 tekort** tijdens dezelfde periode. Twee van de 359 patiënten (0.6 %) onder PPI hadden een vitamine B12 tekort. Twaalf van de 4936 patiënten (0.2 %) die geen PPI innamen hadden een vitamine B12 tekort.

Daarnaast werd **magnesiumtekort** nagegaan. In de periode september t.e.m. december 2017, was er slechts één patiënt met magnesiumtekort. Die patiënt nam geen PPI in.

Ten slotte werd **ijzertekort** onderzocht bij patiënten die al dan niet een PPI innamen. Elf patiënten op de 359 patiënten (3 %) die een PPI innamen in de periode september-december 2017, hadden ijzertekort. Ijzertekort bij patiënten die geen PPI gebruikten kwam in die periode bij 1% van de patiënten voor.

Discussie

1. Dit praktijkverbeterend project bevestigt dat de afbouw van onoordeelkundig gebruik van PPI's in de huisartsenpraktijk haalbaar is: 18 van de 21 geïncludeerde patiënten (85,7 %) kon zijn/haar PPI inname afbouwen of volledig stoppen. Deze 18 patiënten werden dus goed geïnformeerd en gemotiveerd door de huisartsen en volgden diens richtlijnen van afbouw goed op. Vijf patiënten (23,8 %) meldden een recidief van de klachten als reden voor onvolledige afbouw, waarvan één patiënt de PPI onmiddellijk was gestopt, wat het recidief zou kunnen verklaren. Andere redenen voor onvolledige stop waren angst voor herval, maagklachten door stress of door een Bourgondische levensstijl. Dit zijn dus zeker factoren waarvoor de huisarts een niet-medicamenteuze aanpak kan voorstellen alvorens PPI's op te starten.

De onderzoekspopulatie is relatief klein en opgesteld dankzij een gelegenheidsstreekproef. Hierdoor kan het percentage van patiënten die konden afbouwen in deze studie overschat zijn i.v.m. andere studies. Voorgaande studies op grotere schaal wijzen eerder op een afbouwpercentage van 45 à 50 %. Zo had de studie van De Groote A (1) een afbouwpercentage van 49 % op een studiepopulatie van 87 patiënten. De studie van Hurenkamp et al had een slaagpercentage van afbouw van 44 % (27) op een studiepopulatie van 89 patiënten en hier ging het niet om een gelegenheidsstreekproef.

Dit praktijkverbeterend project is reproduceerbaar, zowel om in de opleidingspraktijk voort te zetten als om in andere praktijken op te starten. Daarnaast kan eenzelfde studiemethodiek gebruikt worden voor andere geneesmiddelen (bv. benzodiazepines).

Collega's uit de opleidingspraktijk vermeldden wel nog motivatie te missen om PPI af te bouwen o.w.v. het vermeende niet offensieve karakter van PPI's. Motivatie om PPI af te bouwen kan verhoogd worden door bijscholingen te organiseren voor huisartsen zoals in de thesis van Evelien Monbailliu werd aangetoond (2). De thesis van Monbailliu onderzocht het effect van een informatieve vergadering voor huisartsen uit twee praktijken op hun voorschrijfgedrag voor PPI's. Dit bracht het idee om een vergadering te organiseren op een grotere schaal, namelijk in de vorm van een LOK-vergadering betreffende indicaties, bijwerkingen, interacties en afbouw van PPI's.

2. De LOK-vergadering had een positief effect op de deelnemende huisartsen betreffende hun voorschrijfgedrag van PPI's. De meesten verklaarden namelijk dat ze sinds de vergadering meer voorschreven volgens de richtlijnen. De indicaties waarvoor de huisartsen PPI's voorschreven zijn in de meerderheid van de gevallen correct, behalve betreffende het preventief voorschrijven van PPI's bij NSAID gebruik. In dit laatste geval werden er te snel PPI's voorgeschreven. Afbouw van PPI's werd regelmatig en meestal correct voorgesteld aan patiënten door hun huisartsen. Ten slotte hadden de huisartsen volgens de resultaten van de enquête voldoende kennis over de mogelijke bijwerkingen van PPI's.

Gezien de beperkte tijd kon er slechts één LOK-vergadering georganiseerd worden waardoor de steekproef van huisartsen beperkt is. Daarnaast is de populatie van huisartsen in deze specifieke LOK-groep relatief éénzijdig, met vnl. jonge vrouwelijke huisartsen en allen gevestigd als huisarts in West-Vlaanderen. Gezien er ook geen enquête werd ingevuld vóór de LOK-vergadering, was het objectief niet meetbaar of de kennis van deze huisartsen over PPI's geëvolueerd is dankzij de LOK-vergadering. Ondanks deze beperkingen, hebben de meeste van de huisartsen wel veel bijgeleerd dankzij de LOK-vergadering, wat op zich al een eerste stap is naar het correct voorschrijven. Echter, kennis is niet voldoende om het voorschrijfgedrag van artsen te veranderen, er is ook motivatie nodig alsook een tool om hen hierin te helpen, cf. het transtheoretische model van Prochaska en DiClemente (29). Wat betreft de motivatie, viel het op dat collega's uit de opleidingspraktijk alsook uit de LOK-groep, te weinig gemotiveerd leken om PPI's af te bouwen omwille van het vermeende niet offensieve karakter van PPI's. De huisartsen die de enquête invulden hadden nochtans een goede theoretische kennis van de bijwerkingen. Mogelijks onderschatten sommige huisartsen de ernst van de bijwerkingen. Nochtans zijn er al verschillende bewezen bijwerkingen: nausea, diarree, hoofdpijn, rash, rebound reflux, ijzertekort en atrofische gastritis. Daarnaast zijn er ook andere bijwerkingen die nog niet bewezen zijn maar wel beschreven zoals vitamine B12 deficiëntie, magnesiumtekort, fracturen, maag- en luchtweginfecties, maagkanker, dementie, lupus. Vitamine B12 deficiëntie bij patiënten onder PPI wordt bovendien al verschillende jaren opgemerkt door collega's uit de opleidingspraktijk. Hardere bewijzen over veel van deze bijwerkingen zijn wellicht nodig om huisartsen te motiveren om hun voorschrijfgedrag te veranderen. Dit bracht het idee om de (mogelijke) bijwerkingen van PPI's bij patiënten in de opleidingspraktijk te onderzoeken.

3. Voor gastro-intestinale infecties, pneumonieën, vitamine B12 tekort en ijzertekort, zag men in de opleidingspraktijk een verhoogd risico bij PPI inname. Voor de andere geteste bijwerkingen, werd er geen verband opgemerkt. Het is echter zeer moeilijk om een directe associatie aan te tonen. Daarnaast was het niet mogelijk om via het statistisch programma in het EMD na te gaan of het om een chronische inname van PPI ging. Het is in ieder geval wel belangrijk om bij elk PPI voorschrift na te gaan of er geen mogelijke bijwerkingen of interacties zouden kunnen optreden bij die specifieke patiënt, zeker bij bejaarden of patiënten met polyfarmacie.

Deze thesis voerde twee interventies uit op twee verschillende niveaus met wisselend succes. Nochtans kan de grootste daling van PPI voorschriften bereikt worden dankzij het informeren van zowel patiënt, huisarts, apotheker en verpleegkundige (30). In deze thesis werd alvast duidelijk dat huisartsen beter moeten gemotiveerd worden om PPI voorschriften voor een onjuiste indicatie te verminderen.

Suggestie voor verder onderzoek

Gezien sommige PPI's ook als over-the-counter (OTC) medicatie bestaan, zou het nuttig zijn om apothekers te informeren over indicaties, bijwerkingen, interacties en afbouw van PPI's. Enkele maanden later kan dan geanalyseerd worden wat het effect is van deze interventie op de aflevering van PPI's door apothekers.

Conclusies

Een interventie op het niveau van de patiënt bracht een positief resultaat met zich mee: een grote meerderheid van de geïncludeerde patiënten kon het PPI gebruik afbouwen of stoppen. Dit mede dankzij de motivatie van de deelnemende huisartsen.

Met de interventie op het niveau van de huisartsen kon er slechts een licht positief effect waargenomen worden gezien de lage participatiegraad van de huisartsen. Huisartsen lijken tijd en/of motivatie te missen om aan onderzoek deel te nemen. De motivatie van huisartsen om PPI voorschriften te verminderen moet zeker verder aangewakkerd worden.

Nieuwe studies om bijwerkingen van PPI's te bewijzen zijn eveneens noodzakelijk.

Dankwoord

Ik wil graag mijn promotor, Prof. dr. Mirko Petrovic, bedanken voor zijn steun en feedback.

Daarnaast wens ik mijn praktijkopleider, Dr. Annelies Deschepper, te bedanken voor de begeleiding en de steun. Mijn dank gaat ook uit naar de andere collega's van mijn opleidingspraktijk: Dr. An Beselaere, Dr. Micheline Freson, Cherrelle Saelens en Evy Demeyer voor hun hulp en ondersteuning.

Referenties

1. De Groote A. Afbouw van chronisch gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartspraktijk: Welke zijn beïnvloedende factoren? KU Leuven; 2016.
2. Monbailliu E. Afbouw van chronisch gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartsenpraktijk: huidige stand van zaken en evaluatie van het effect van een interventie op het niveau van de huisartsen. KU Leuven; 2016.
3. Pauwels S. Gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartspraktijk. U Gent; 2015.
4. NHG-Standaard Maagklachten [Internet]. [cited 2018 Apr 1]. Available from: https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-maagklachten-derde-herziening
5. Integrated Computerized Network (INTEGO) [Internet]. [cited 2018 Mar 24]. Available from: https://intego.gbiomed.kuleuven.be/intego-apps/inc_prev_v0/
6. Farmaka: Langdurig PPI-gebruik? [Internet]. [cited 2018 Apr 13]. Available from: https://www.farmaka.be/nl/documentatie/publicaties?form=filter&q=PPI-gebruik
7. Repertorium Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) [Internet]. [cited 2018 Mar 25]. Available from: http://www.bcfi.be/nl/chapters/4?frag=2576
8. Protonpompinhibitoren en statines: Gebruik en voorschrijven: [Internet]. [cited 2018 Apr 1]. Available from: http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/protonpompinhibitoren-statines-brochure.pdf
9. NICE guideline Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management [Internet]. [cited 2018 Apr 2]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/chapter/appendix-a-dosage-information-on-proton-pump-inhibitors
10. Maag Lever Darm Stichting: Wat is een C-13 ureum ademtest? [Internet]. [cited 2018 Apr 2]. Available from: https://www.mlds.nl/ziekten/onderzoeken/c-13-uren-ademtest/
11. Penninckx F, Coremans G, Hertogh G De, Nevens F, Roskams T, Vanbeckevoort D, et al. Aandoeningen van het spijsverteringsstelsel. 1e druk. Leuven:Acco; 2011.
12. Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. Vol. 27, Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology. 2013. p. 443–54.
13. The GP Update Handbook Spring/Summer 2018. 1st ed. Reading: GP Update Limited; 2018. p. 366-369.
14. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. Gastroenterology. 2017;152(4):821–9.

15. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: The effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(6):649–63.

16. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Koyratkoson K, Chaisai C, Noppakun K, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2017;1–12. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28339835

17. Linda Härmark, Hans E van der Wiel, Mark C H de Groot AC van G. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. Br J Clin Pharmacol. 2007;64(6):819–23.

18. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J, Nead KT, Cooke JP LN. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. PLoS One. 2015;10(6):e0124653.

19. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia. JAMA Neurol [Internet]. 2016;73(4):410. Available from: http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2015.4791

20. Grönhagen CM, Fored CM, Linder M, Granath F, Nyberg F. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: A population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. Br J Dermatol. 2012;167(2):296–305.

21. van der Velden AW, de Wit NJ, Quartero AO, Grobbee DE NM. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial. Digestion. 2010;81(1):43–52.

22. NHG: START- en STOPP criteria [Internet]. [cited 2018 Apr 10]. Available from: https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/2015-07-07_start-en_stopp-criteria_zakboekje_2015.pdf

23. Deprescribing Guidelines and Algortithms [Internet]. [cited 2018 Apr 10]. Available from: https://deprescribing.org/resources/deprescribing-guidelines-algorithms/

24. Pohontsch NJ, Heser K, Löffler A, Haenisch B, Parker D, Luck T, Riedel-Heller SG, Maier W, Jessen F SM. General practitioners' views on (long-term) prescription and use of problematic and potentially inappropriate medication for oldest-old patients-A qualitative interview study with GPs (CIM-TRIAD study). BMC Fam Pr. 2017;18(1):22.

25. Krol N, Wensing M, Haaijer-Ruskamp F, Muris JWM, Numans ME, Schattenberg G et al. Patient-directed strategy to reduce prescribing for patients with dyspepsia in general practice: a randomized trial. A. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19(8):917–22.

26. Murie J, Allen J, Simmonds R de WC. Glad you brought it up: a patient-centred programme to reduce proton-pump inhibitor prescribingin general medical practice. Qual Prim Care. 2012;20(2):141–8.

27. Hurenkamp G, Grundmeijer H, Ende a, Tytgat G, Assendelft W HR. Afbouw van langdurig gebruik van maagzuurremmers is mogelijk. Huisarts Wet. 2003;46(7):486–91.

28. Jacob E. Kurlander, Mark Kolbe, Joel H. Rubenstein CRR, Michele Heisler, Arlene Weissman, Raymond De Vries SDS. Internists' Perceptions of Proton Pump Inhibitor Adverse Effects and Impact on Prescribing Practices: Results of a Nationwide Survey. Gastroenterol Res. 2018;11(1):11–7.

29. Prochaska JO DC. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. J Consult Clin Psychol. 1983;51:390–5.

30. Pratt NL, Kalisch Ellett LM, Sluggett JK, Gadzhanova SV, Ramsay EN, Kerr M, LeBlanc VT, Barratt JD RE. Use of proton pump inhibitors among older Australians: national quality improvement programmes have led to sustained practice change. Int J Qual Heal Care. 2017;29(1):75–82.

Bijlagen

Bijlage 1: Informatiebrochure voor de patiënt(e)

Informatie voor de patiënt:

Project:
AFBOUW VAN ONOORDEELKUNDIG GEBRUIK VAN PROTONPOMPINHIBITOREN (PPIS) IN DE HUISARTSENPRAKTIJK

Beschrijving en doel van het project.
Onze huisartsenpraktijk voert een onderzoek uit naar de afbouw van de maagzuurremmers, zgn. protonpompinhibitoren (PPIs). PPIs zijn vaak voorgeschreven geneesmiddelen in de behandeling van maagklachten. De laatste jaren tonen verschillende studies echter aan dat meer dan de helft van de voorschriften gebaseerd zijn op een onjuiste indicatie. Bovendien brengen PPIs ook een aantal bijwerkingen met zich mee.

Met dit onderzoek willen we nagaan hoe patiënten kunnen gemotiveerd worden om PPIs af te bouwen, wat de moeilijkheden hieromtrent zijn en in hoeveel gevallen (volledig) kan gestopt worden met PPIs.

Deze studie maakt deel uit van de masterproef huisartsgeneeskunde van dr. Virginie Maes onder supervisie van Prof. dr. Mirko Petrovic verbonden aan de vakgroep Inwendige ziekten van de Universiteit Gent. De studie werd goedgekeurd door de onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek van het Universitair Ziekenhuis Gent, en zal worden uitgevoerd volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan klinische studies.

Wij vragen u vriendelijk of u de tijd zou willen nemen om een vragenlijst voor ons in te vullen. Dit zal ongeveer 5 minuten van uw tijd in beslag nemen.

Toestemming en weigering

Het staat u volkomen vrij om aan de studie deel te nemen of niet.

U kunt weigeren de vragenlijsten in te vullen zonder dat u hiervoor een reden moet opgeven en zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op uw verdere behandeling en de relatie met de behandelende artsen.

Als u toestemt, wordt u gevraagd het toestemmingsformulier te tekenen.

Voordelen

Deze studie kan mogelijks een medisch of financieel voordeel betekenen voor uzelf daar de medicatie die niet geïndiceerd is afgebouwd of gestopt kan worden, en de verkregen resultaten kunnen leiden tot meer oordeelkundig gebruik van de zuurremmers.

Kosten

Uw deelname aan de studie brengt geen bijkomende kosten mee voor u.

Vertrouwelijkheid

Als u akkoord gaat om aan deze studie deel te nemen, zullen uw persoonlijke en klinische gegevens tijdens deze studie worden geanonimiseerd (hierbij is er totaal geen terugkoppeling meer mogelijk naar uw persoonlijke dossier). In overeenstemming met de Belgische wet van 8 december 1992 en de Belgische wet van 22 augustus 2002, zal uw persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd. Als de resultaten van de studie worden gepubliceerd, zal uw anonimiteit aldus verzekerd zijn.

Verzekering:

De experimentenwet van 7/05/2004 verplicht ons om deelnemers aan wetenschappelijke projecten te verzekeren voor de deelname en het risico (hoe klein ook) dat men loopt.
De waarschijnlijkheid dat u door deelname aan deze studie enige schade ondervindt, is extreem laag. Indien dit toch zou voorkomen, wat echter zeer zeldzaam is, werd er een verzekering afgesloten conform de Belgische wet van 7 mei 2004, die deze mogelijkheid dekt.

Bijlage 2: Toestemmingsformulier voor de patiënt

Toestemmingsverklaring

Ik verklaar hierbij op een voor mij begrijpelijke wijze mondeling en schriftelijk te zijn ingelicht over de aard, het doel en de methode van deze studie.

Ik stem erin toe deel te nemen aan dit onderzoek.

Ik ben er mij van bewust dat dit project ter beoordeling en controle aan de Commissie voor Medische Ethiek van het UZ Gent werd voorgelegd en ik deze goedkeuring niet moet beschouwen als een motivatie tot deelname aan deze studie.

Ik ben ervan op de hoogte dat deelname aan deze studie geen bijkomende kosten meebrengen en dat er geen financieel voordeel aan verbonden is.

Ik ben op de hoogte dat ik mij op elk moment uit de studie kan terugtrekken tot op het ogenblik dat de gegevens in de database worden bewaard zonder hiervoor een verklaring te hoeven afleggen en zonder dat dit op enigerlei wijze invloed zal hebben op mijn verdere behandeling en de relatie met de arts.

Gelezen en goedgekeurd,

Naam arts/onderzoeker: Naam Patiënt:

Datum: Datum:

Handtekening Handtekening

Huis ARTSEN praktijk

Dr. Beselaere A. - Dr. Deschepper A. - Dr. Freson M. –

HAIO Dr. Maes V.

Stationsstraat 97, 8340 SIJSELE

Tel: 050/37.41.71

Bijlage 3: Enquête vòòr de interventie

Naam deelnemer:

Enquête vòòr interventie (eventueel in te vullen met de hulp van uw huisarts)

1)Tot welke leeftijdscategorie behoort u ?

- 18-65j
- 65+
- Ik wens hier niet op te antwoorden

2)Voor welke klacht(en) of voor welke aandoening neemt u PPI?

- Ter preventie van maagzweren bij gebruik van andere medicatie
- Zure oprispingen of Slokdarmontsteking graad A of B
- Andere : ……
-

3) Hebt u één van volgende aandoeningen?:

- Reumatoïde artritis
- Hartfalen
- Suikerziekte

4)Hebt u in het verleden een maagzweer gehad?:

- ja
- neen

5)Neemt u één van volgende geneesmiddelen?:

- cortisone
- ontstekingsremmers (ander dan cortisone, vb. ibuprofen, diclofenac, Brufen, Voltaren)
- bloedverdunners (vb. Aspirine, Xarelto, Eliquis, Pradaxa, marcoumar, Marevan, Sintrom…)

Bijlage 4: Enquête na de interventie

Naam deelnemer :

Enquête na interventie (eventueel in te vullen met de hulp van uw huisarts)

1)Tot welke leeftijdscategorie behoort u ?

- 18-65j
- 65+
- Ik wens hier niet op te antwoorden

2)Hoe stopte u de PPI-behandeling ?

- Onmiddellijk gestopt
- 10 dagen halve dosis, daarna 10 dagen om de dag, daarna stop
- 5 dagen aan halve dosis, daarna 5 dagen om de dag, daarna stop
- Anders : specificeer :…

3)Hebt u de medicatie volledig kunnen stoppen (gemiddeld minder dan 3 keer per week nog medicatie nodig)?

- ja
- neen

4) Indien u de medicatie niet volledig hebt kunnen afbouwen:

- U neemt een lagere dosis dan voordien
- U neemt dezelfde dosis als voordien
- u neemt een hogere dosis als voordien

5) Indien u de medicatie volledig hebt kunnen stoppen:

- U neemt helemaal niets meer tegen “het maagzuur”
- U neemt enkel PPI bij klachten
- U neemt H2 antihistaminica (vb. Ranitidine, Zantac)
- U neemt een antacidum bij klachten (vb. Gaviscon, Rennie, Riopan, Maalox)
- Geen van bovenstaande

Bijlage 5: Informatieve affiche voor patiënten i.v.m. de studie

Huis ARTSEN praktijk

Dr. Beselaere A. - Dr. Deschepper A. - Dr. Freson M. –

HAIO Dr. Maes V.

Stationsstraat 97, 8340 SIJSELE

Tel: 050/37.41.71

Beste patiënt, Beste patiënte,

Dokter Virginie Maes, onze huisarts-in-opleiding maakt een eindwerk naar de afbouw van maagzuurremmers. Maagzuurremmers (zoals omeprazole, pantoprazole, esomeprazole, lansoprazole, Nexiam®, Losec®, Sedacid®, Pantomed®, Pariet®…) die langdurig ingenomen worden kunnen immers bijwerkingen met zich meebrengen (vb. infecties of vitaminetekorten).

Indien u maagzuurremmers inneemt, informeer dan bij uw huisarts of het noodzakelijk is dat u deze medicatie verder inneemt. Indien u geen maagzuurremmers meer hoeft in te nemen, kan dan een aangepast afbouwschema ingesteld worden.

Alvast bedankt voor uw medewerking.

Uw huisarts



Bijlage 6: Hand-outs van de presentatie op de LOK

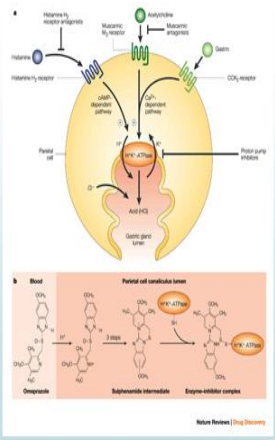
Protonpompinhibitoren

Dr. Virginie Maes
HAIO HAP De Maalderij, Sijsele

- Werking
- Indicaties
- Afbouw
- Nevenwerkingen
- Interacties
- Zwangerschap
- Casussen

Werking

- Inhibitor K/H ATPase



Indicaties

- GERD/ refluxoesofagitis
- Ulcus
- (Erosieve) gastritis/bulbitis
- Zollinger-Ellison

NIET voor:

- **Functionele dyspepsie** zonder typische klachten
- Bij **NSAID zonder hoog risico** op ulceraties

GERD en refluxoesofagitis

GERD

- Typische en frequente refluxklachten
- Vb Omeprazole 10-20 mg/d
  4 wk, daarna on-demand

Bij atypische klachten:

- Indien toch PPI -> risico op reflux dr rebound
- Alternatief: antacidum, H2-antagonist

Wanneer endoscopie?

- >50j
- Geen verbetering na 4 wk behandeling
- Alarmsymptomen
- Opvolging Barrett

CAVE: PPI kan pijn door maligniteit verminderen -> vòòr en tijdens behandeling zo nodig maligniteit opsporen!

Reflux-oesofagitis

- Endoscopisch vastgesteld
- Vb Omeprazole 20-40 mg/d
  4-8 wk, daarna on-demand
- Oesofagitis graad C/D: levenslang vb omeprazole 20mg/d

Ulcera

Preventie bij NSAID

- ENKEL bij risicoptn:
  - >65j
  - Co-morbiditeit (RA, HDC, DM)
  - Antecedenten peptische ulcera
  - Antecedent ulcus met complicatie
  - CS, anti-aggregantia, anticoagulans
- Vb omeprazole 20 mg/d zolang NSAID

Ulcera

- Vb omeprazole 20mg/d 4wk

Hp-eradicatie

- Vb omeprazole 2x20mg/d 1wk
  + 2 AB 1wk: amoxicilline of tetracycline + metronidazole
- Bij ulcus: Vb omeprazole 20mg/d 3wk
- Hertesten na 6wk

Preventie ulcera zonder Hp of na mislukte Hp-eradicatie

- 2e lijns schema
- Vb omeprazole 10-20 mg/d levenslang

Hoge GI bloeding

- Pre endoscopie: omeprazole 80 mg bolus, daarna 8 mg/u IV
  -> minder bloedingen tijdens endoscopie

Erosieve gastritis/bulbitis

- Endoscopisch vastgesteld
- H. pylori diagnostiek en zo nodig eradiceren
- Vb Omeprazole 20-40 mg/d
  4-8 wk, daarna on-demand

Zollinger-Ellison

- Gastrinoma (NET)
- 60% MEN-1 syndroom
- S/: Hardnekkige ulcera
- D/ gastrine dosage
- R/: chronisch omeprazole 60 mg/d

Nota: Hp diagnostiek

- Transmissie: oro-oraal of feco-oraal
- Acute infectie:
  - gastro-enteritis
  - slechte vertering EW
- Chronische infectie
  -gastritis: meestal asymptomatisch

Vervolg Hp diagnostiek

- Indicaties:
  -mediterraans, Azië, Afrika, Midden –en Zuid-Amerika
  -recidiverende klachten
  -chronisch PPI zonder klachten
  -na eradicatie
  -ulcus
  -NSAID opstarten en VG ulcus

Vervolg Hp diagnostiek

Hoe?

- biopsie (geen medicatie te stoppen)
- faecestest of C13-ademtest:
  >Sensitiviteit 94%, specificiteit 92%
  >2 wk geen PPI, 4 wk geen AB
  >1d geen H2-antagonist
  >antacidum niet te stoppen
- Serologie (IgG):
  >Als pt PPI neemt (owv vals negatieve bij andere testen)
  >blijft positief bij oude (behandelde) infectie
  >lagere sensitiviteit

Afbouw chronisch PPI

- Vanaf 2 mnd gebruik
- 10 d halve dosis
- 10 d om de dag
- stop

Nevenwerkingen

- Nausea
- Diarree
- Hoofdpijn
- rash

Nevenwerkingen vervolg

- Vit B12/Fe/Mg deficiëntie
- LWI
- GI infecties
- Osteoporose met verhoogd risico op Fracturen
- Hypergastrinemie->rebound*/↓maagledeging/neo's
- Hp+ atrofische gastritis->kanker->Hp testen bij chronisch PPI gebruik
- Interstitiële nefritis*
- Dementie
- Subacute cutane lupus erythematosus

=>Voorzorgen nemen bij ad risk patiënt (vb. Oudere)!

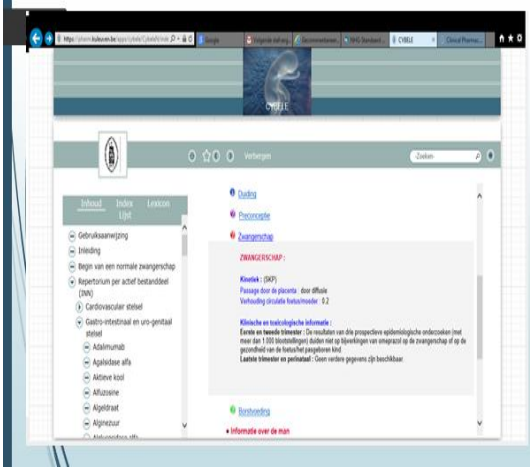
*bewezen met meta-analyse

Interacties

- Verandering resorptie andere geneesmiddelen (itraconazole,Fe, protease-I, proteïnekinase-I, tetracyclines, chinolones)
- Anti-aggregantia: geen bewijs
- 12u tussen inname verschillende geneesmiddelen

Zwangerschap

- Frequent pyrosisklachten
- R/: -niet medicamenteus
  -medicamenteus:
  antacida, H2-antagonist, ev PPI (cfr cybele-site)



Casus 1

- Jonge man, 21j
- Enkeldistorsio
- VG: 'gevoelige maag'
- R/ NSAID

A: Je schrijft simultaan PPI (vb omeprazole 20 mg/d) voor.

B: Je schrijft simultaan H2-antagonist (vb ranitidine 150 mg 2x/d) voor.

C: Je schrijft simultaan antacidum (vb Gaviscon®) voor.

D: Je adviseert patiënt om NSAID tijdens de maaltijden in te nemen. Indien maagklachten zouden optreden: NSAID stoppen en huisarts consulteren.

Casus 2

- Vrouw 82j
- indeukingsfractuur T10
- VG: AHT
- Medicatie: coversyl, calcium, Vit D, asaflow 80, neemt reeds jaren pantomed 40mg zonder gekende indicatie

A: PPI doorgeven.

B: PPI stoppen.

C: PPI afbouwen en nagaan of er maagklachten optreden

D: PPI afbouwen, 2 wk later Hp-test (adem –of fecaestest)

Casus 3

- Man, 53j, epigastrische pijn
- Gastroscopie: oesofagitis graad A

A: PPI (Vb Omeprazole 20 mg/d) 4 wk, daarna on-demand

B: PPI (Vb Omeprazole 20 mg/d) levenslang

C: H2-antagonist (vb ranitidine 150 mg 2x/d)

D: antacidum (vb Gaviscon)

Bronnen

- http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/protonpompinhibitoren-statines-brochure.pdf
- http://www.bcfi.be/GGR/Index.cfm?ggrWelk=/nlIndex/GGR/Merk/MP_R.cfm
- https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-maagklachten-derde-herziening
- Penninckx F, Coremans G, De Hertogh G, Nevens F, Roskmas T, Vanbeckevoort D, Van Steenbergen W. Aandoeningen van het spijsverteringsstelsel. 1e druk.Leuven:Acco;2011.
- http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38023
- B.Spitz. Obstetrie. Cursusdienst Faculteitskring Medica. 2011-2012.

PPI	Full/standard dose	Low dose (on-demand dose)	Double dose
Esomeprazole	20 mg[1] once a day	Not available	40 mg[3] once a day
Lansoprazole	30 mg once a day	15 mg once a day	30 mg[2] twice a day
Omeprazole	20 mg once a day	10 mg[2] once a day	40 mg once a day
Pantoprazole	40 mg once a day	20 mg once a day	40 mg[2] twice a day
Rabeprazole	20 mg once a day	10 mg once a day	20 mg[2] twice a day

[1] Lower than the licensed starting dose for esomeprazole in GORD, which is 40 mg, but considered to be dose-equivalent to other PPIs. When undertaking meta-analysis of dose-related effects, NICE classed esomeprazole 20 mg as a full-dose equivalent to omeprazole 20 mg.
[2] Off-label dose for GORD.
[3] 40 mg is recommended as a double dose of esomeprazole because the 20-mg dose is considered equivalent to omeprazole 20 mg.

https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/chapter/appendix-a-dosage-information-on-proton-pump-inhibitors

Bijlage 7: Informatiebrief voor de huisartsen

Informatie voor de huisarts:

Project:

AFBOUW VAN ONOORDEELKUNDIG GEBRUIK VAN PROTONPOMPINHIBITOREN (PPIS) IN DE HUISARTSENPRAKTIJK

Beschrijving en doel van het project.

Onze huisartsenpraktijk voert een onderzoek uit naar de afbouw van de maagzuurremmers, zgn. protonpompinhibitoren (PPIs). PPIs zijn vaak voorgeschreven geneesmiddelen in de behandeling van maagklachten. De laatste jaren tonen verschillende studies echter aan dat meer dan de helft van de voorschriften gebaseerd zijn op een onjuiste indicatie. Bovendien brengen PPIs ook een aantal bijwerkingen met zich mee.

Met dit onderzoek willen we nagaan hoe huisartsen kunnen gemotiveerd worden om PPIs af te bouwen en wat de moeilijkheden hieromtrent zijn..

Deze studie maakt deel uit van de masterproef huisartsgeneeskunde van dr. Virginie Maes onder supervisie van Prof. dr. Mirko Petrovic verbonden aan de vakroep Inwendige ziekten van de Universiteit Gent. De studie werd goedgekeurd door de onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek van het Universitair Ziekenhuis Gent, en zal worden uitgevoerd volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan klinische studies.

Wij vragen u vriendelijk of u de tijd zou willen nemen om een vragenlijst voor ons in te vullen. Dit zal ongeveer 5 minuten van uw tijd in beslag nemen.

Toestemming en weigering

Het staat u volkomen vrij om aan de studie deel te nemen of niet.

U kunt weigeren de vragenlijsten in te vullen zonder dat u hiervoor een reden moet opgeven en zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op uw verdere behandeling en de relatie met de behandelende artsen.

Als u toestemt, wordt u gevraagd het toestemmingsformulier te tekenen.

Voordelen

Deze studie kan u mogelijks helpen om op een correcte wijze PPI's op te starten en af te bouwen.

Kosten

Uw deelname aan de studie brengt geen bijkomende kosten mee voor u.

Vertrouwelijkheid

Als u akkoord gaat om aan deze studie deel te nemen, zullen uw gegevens tijdens deze studie worden geanonimiseerd. In overeenstemming met de Belgische wet van 8 december 1992 en de Belgische wet van 22 augustus 2002, zal uw persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd. Als de resultaten van de studie worden gepubliceerd, zal uw anonimiteit aldus verzekerd zijn.

Verzekering:

De experimentenwet van 7/05/2004 verplicht ons om deelnemers aan wetenschappelijke projecten te verzekeren voor de deelname en het risico (hoe klein ook) dat men loopt.
De waarschijnlijkheid dat u door deelname aan deze studie enige schade ondervindt, is extreem laag. Indien dit toch zou voorkomen, wat echter zeer zeldzaam is, werd er een verzekering afgesloten conform de Belgische wet van 7 mei 2004, die deze mogelijkheid dekt.

Bijlage 8: Enquête voor de huisartsen



Dr. Beselaere A. - Dr. Deschepper A. - Dr. Freson M. –

HAIO Dr. Maes V.

Stationsstraat 97, 8340 SIJSELE

Tel: 050/37.41.71

Beste huisarts,

Enkele maanden geleden nam u deel aan de LOK-vergadering over PPI's. Om na te gaan wat u uit deze vergadering geleerd hebt en hoe dit u voorschrijfgedrag veranderd heeft, vraag ik u om bijgevoegde enquête in te vullen.

Alle gegevens zullen vertrouwelijk behandeld worden en anoniem verwerkt worden.

Door het invullen van de enquête gaat u akkoord met deelname aan dit onderzoek.

Alvast hartelijk dank voor uw medewerking!

Met vriendelijke groeten,

Dr. Virginie Maes

<u>Enquête na interventie</u>

1)Tot welke leeftijdscategorie behoort u ?

- 22-30j
- 30-45j
- 45-65j
- 65+
- Ik wens hier niet op te antwoorden

2)Hoeveel hebt u bijgeleerd tijdens de LOK-vergadering over PPI's?

- Veel
- Weinig
- Niets

3)Waarover hebt u vooral bijgeleerd tijdens de LOK-vergadering?

- Indicaties van PPI's
- Afbouw van PPI's
- Bijwerkingen van PPI's
- Combinatie van voorgaande

4)Is uw voorschrijfgedrag van PPI's veranderd sinds de LOK-vergadering?

- Ja, ik schrijf nu volledig voor volgens de richtlijnen
- Ja, ik schrijf nu meer voor volgens de richtlijnen
- Neen, ik schreef reeds volgens de richtlijnen voor
- Neen, ik vind dat de richtlijnen niet/moeilijk toe te passen zijn in de praktijk

5)Wat schrijft u voor bij een patient met een eerste episode van opgeblazen gevoel, snelle verzadiging en nausea?

- Een PPI
- Een antacidum of H2 antagonist
- Niet-medicamenteuze maatregelen
- Iets anders: specifieer: …

6) Wat schrijft u voor bij een patient met een eerste episode van pyrosis en zure regurgitaties die minstens 1 maal per week optreden?

- Een PPI
- Een antacidum of H2 antagonist
- Niet-medicamenteuze maatregelen
- Iets anders: specifieer: …

7)Bij het opstarten van een niet selectief NSAID, schrijft u simultaan een PPI voor in volgende gevallen:

- Bij alle patiënten.
- De patient geeft aan een gevoelige maag te hebben (niet eerder gedocumenteerd).
- Bij patiënten met een verhoogd risico op ulcera.
- De patient heeft oesofagitis of gastritis (endocopisch vastgesteld).
- Nooit

8)Hoe behandelt u een patiënt met een ulcus?

- Ik schrijf een PPI voor en geef die levenslang door.
- Ik schrijf een PPI voor gedurende 4 weken.
- Ik schrijf een antacidum of H2 antagonist voor.
- Iets anders: specifieer:…

9)Als de symptomen onder PPI verminderd zijn, probeert u dan het PPI te stoppen?

- Ja
- Neen

10)Hoe stopt u een chronische (>2mnd) PPI-behandeling ?

- Onmiddellijk stoppen
- 10 dagen halve dosis, daarna 10 dagen om de dag, daarna stop
- 5 dagen aan halve dosis, daarna 5 dagen om de dag, daarna stop
- Anders : specifieer :…

11)Hoe ervaart u de afbouw van chronisch PPI-gebruik ?

- Altijd succesvol
- Meestal succesvol
- Af en toe succesvol
- Nooit succesvol

12)Wat zijn volgens u bewezen bijwerkingen van PPI-gebruik ?

- diarree, rebound klachten, verandering van de resorptie van andere geneesmiddelen
- Braken, constipatie, hepatotoxiciteit
- Vertigo, abdominale krampen, hematologische afwijkingen

13)Wat zijn volgens u mogelijke bijwerkingen van PPI-gebruik?

- Vitaminedeficiënties, infecties, osteoporotische fracturen
- diarree, rebound klachten, verandering van de resorptie van andere geneesmiddelen
- Vertigo, abdominale krampen, hematologische afwijkingen

Bijlage 9: Toestemmingsformulier voor de huisartsen

Toestemmingsverklaring

Ik verklaar hierbij op een voor mij begrijpelijke wijze mondeling en schriftelijk te zijn ingelicht over de aard, het doel en de methode van deze studie.

Ik stem erin toe deel te nemen aan dit onderzoek.

Ik ben er mij van bewust dat dit project ter beoordeling en controle aan de Commissie voor Medische Ethiek van het UZ Gent werd voorgelegd en ik deze goedkeuring niet moet beschouwen als een motivatie tot deelname aan deze studie.

Ik ben ervan op de hoogte dat deelname aan deze studie geen bijkomende kosten meebrengen en dat er geen financieel voordeel aan verbonden is.

Ik ben op de hoogte dat ik mij op elk moment uit de studie kan terugtrekken tot op het ogenblik dat de gegevens in de database worden bewaard zonder hiervoor een verklaring te hoeven afleggen en zonder dat dit op enigerlei wijze invloed zal hebben op mijn verdere behandeling en de relatie met de arts.

Gelezen en goedgekeurd,

Naam huisarts:

Datum:

Handtekening

Bijlage 10: Goedgekeurd protocol

PROTONPOMPINHIBITOREN (PPI'S) ZIJN VAAK VOORGESCHREVEN GENEESMIDDELEN IN DE BEHANDELING VAN MAAGKLACHTEN. DE LAATSTE JAREN TONEN VERSCHILLENDE STUDIES ECHTER AAN DAT MEER DAN DE HELFT VAN DIE VOORSCHRIFTEN GEBASEERD ZIJN OP EEN FOUTIEVE INDICATIE. BOVENDIEN HEBBEN PPI'S OOK EEN AANTAL BIJWERKINGEN ZOALS EEN VERHOOGD RISICO OP OSTEOPOROTISCHE FRACTUREN, RESPIRATOIRE INFECTIES EN GASTRO-INTESTINALE INFECTIES.

NOCHTANS BESTAAN ER VERSCHILLENDE RECENTE AANBEVELINGEN EN RICHTLIJNEN WAT BETREFT HET CORRECTE VOORSCHRIFT VAN PPI'S.

DE COMMISSIE TEGEMOETKOMING GENEESMIDDELEN (CTG) HEEFT IN 2010, OP VOORSTEL VAN EEN TRIPARTIETE WERKGROEP, DE AANBEVELINGEN DIE BETREKKING HEBBEN OP DE PPI'S HERZIEN. DE AANBEVELINGEN GEVEN DUIDELIJK WEER VOOR WELKE INDICATIES EN IN WELKE DOSIS PPI'S WORDEN AANBEVOLEN, HOE EEN PPI MOET WORDEN AFGEBOUWD EN WANNEER ENDOSCOPIE NOODZAKELIJK IS.

IN 2013 PASTE OOK DE NHG (NEDERLANDS HUISARTSENGENOOTSCHAP) ZIJN NHG-STANDAARD OVER DE BEHANDELING VAN MAAGKLACHTEN AAN. DAARIN WORDT AANBEVOLEN OM BIJ EEN EERSTE EPISODE VAN MAAGKLACHTEN ZONDER ALARMSYMPTOMEN EEN ANTACIDUM VOOR TE SCHRIJVEN. INDIEN DIT ONVOLDOENDE BLIJKT, KAN IN 2^{E} INSTANTIE EEN H2-ANTIHISTAMINICUM EN IN 3^{E} INSTANTIE EEN PPI VOORGESCHREVEN WORDEN. IN DE NHG-STANDAARD WORDT EVENEENS DE AFBOUW VAN PPI BENADRUKT BIJ VERDWIJNEN VAN DE KLACHTEN.

WIJ ZULLEN EEN PRAKTIJKVERBETEREND PROJECT OPZETTEN WAARBIJ WE ALLE PATIËNTEN DIE IN DE PERIODE SEPTEMBER 2017-JANUARI 2018 CONSULTEREN EN DIE EEN PPI NEMEN ZONDER JUISTE INDICATIE, MOTIVEREN OM DE MEDICATIE AF TE BOUWEN. DIT A.D.H.V. EEN INFOBROCHURE VOOR PATIËNTEN WAARIN INDICATIES, MOGELIJKE NADELEN EN EEN AFBOUWSCHEMA WORDEN UITEENGEZET. DEZE PATIËNTEN KRIJGEN 2 MAANDEN LATER EEN ENQUÊTE OPGESTUURD OM NA TE GAAN HOE DE AFBOUW GELUKT IS.

GEDURENDE DE PERIODE VAN JANUARI TEM MAART 2018 ZULLEN DE VERZAMELDE DATA VERWERKT WORDEN OM ZO EEN ANTWOORD TE FORMULEREN OP DE BOVENSTAANDE VRAGEN. DAARNAAST WORDT EEN LOK-VERGADERING GEORGANISEERD I.V.M. INDICATIES, BIJWERKINGEN, INTERACTIES EN AFBOUW VAN PPI'S. VIER MAANDEN NA DE VERGADERING WORDT EEN ENQUÊTE OPGESTUURD NAAR DE AANWEZIGE HUISARTSEN OM NA TE GAAN HOE HUN VOORSCHRIJFGEDRAG AL DAN NIET VERANDERD IS.

Bijlage 11: Gunstig advies Ethisch Comité

Universitair Ziekenhuis Gent

UNIVERSITEIT GENT

Afz: Commissie voor Medische Ethiek

Inwendige Ziekten & Geriatrie
Kliniekgebouw 2 - 1e verdieping
Prof. dr. Mirko PETROVIC
ALHIER

COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK

Voorzitter:
Prof. Dr. D. Matthys
Secretaris:
Prof. Dr. J. Decruyenaere

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**
	2017/1258	10-nov-17	Zie "CC"

BETREFT
Advies voor monocentrische studie met als titel:
Afbouw van onoordeelkundig gebruik van PPI's in de huisartsenpraktijk. (MaNaMa Virginie Maes)

Belgisch Registratienummer: B670201733722

* Adviesaanvraagformulier dd. 20/09/2017 (volledig ontvangen dd. 13/10/2017)
* Enquête – Patiënten MP
* Afbouwschema PPI's NI.
* Antwoord onderzoekers ontv. via mail Dr. V. Maes dd. 02/11/2017 op opmerkingen EC dd. 23/10/2017
* (Patiënten)informatie- en toestemmingsformulier (aangepaste versie ontv. dd. 02/11/2017)

Advies werd gevraagd door:
Prof. dr. M. PETROVIC ; Hoofdonderzoeker

**BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD.
ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 2/11/2017. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 2/11/2018, 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 2/11/2017. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 2/11/2018, 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 21/11/2017
THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 21/11/2017**

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

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

./.

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 25	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@ugent.be
UW KENMERK	**ONS KENMERK**	**DATUM**	**KOPIE**
	2017/1258	10-nov-17	Zie "CC"

Vervolg blz. 2 van het adviesformulier betreffende project EC UZG 2017/1258

- *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 26 88
sandra.depaepe@uzgent.be