



INAMI-RIZIV

Consensusvergadering - 31 mei 2018

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



Réunion de consensus - 31 mai 2018

**L'usage rationnel des Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en cas de pathologie gastro-œsophagienne non ulcéreuse (ulcère gastroduodéal exclu)**



# Inhoudsopgave

Voorwoord .....	2
Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury .....	7
Wetenschappelijk programma .....	11
Methodologie .....	19
Teksten van de deskundigen .....	39

# Sommaire

Préface .....	4
Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury .....	7
Programme scientifique .....	11
Méthodologie .....	19
Textes des experts .....	39

## Voorwoord

Een van de opdrachten van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) is het organiseren van een consensusvergadering, tweemaal per jaar. Die vergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijkvoering inzake medicamenteuze behandelingen in een bepaald domein te evalueren ten aanzien van andere mogelijke behandelingen en om een synthese te maken van de huidige bewijzen en van de adviezen van deskundigen in dat precieze domein. Deze consensusvergadering is de 39ste in de reeks en betreft het rationeel gebruik van protonpompinhibitoren (PPI's) in geval van niet-ulcereuze gastro-oesofageale aandoeningen (gastroduodenale ulcus werd hierbij uitgesloten).

Tijdens een vorige consensusvergadering, op 15 mei 2003, werd het "Doelmatig gebruik van zuurremmers bij gastro-oesofageale reflux en dyspepsie" onderzocht. In die geneesmiddelenklasse nemen de protonpompinhibitoren (PPI's) een belangrijke plaats in, zowel voor wat betreft het aantal originele geneesmiddelen en generieken die op de markt beschikbaar zijn, als ook door hun marktaandeel en het volume aan terugbetalingen door het RIZIV: in 2016 heeft het RIZIV 5,112 miljoen PPI-verpakkingen terugbetaald, hetzij bijna 378 miljoen DDD's, voor een totaalbedrag van 128,5 miljoen euro. Hierbij komen nog bijna 448.000 verpakkingen (17 miljoen DDD's) die zonder terugbetaling werden verkocht.

Anderzijds werd een steeds grotere waaier aan ongewenste effecten gelinkt aan het (langdurig) gebruik van die PPI's gepubliceerd alsook allerhande potentiële interacties. Het CEG heeft het bijgevolg nuttig geacht een stand van zaken op te maken over een rationeel gebruik van deze geneesmiddelen.

Deze consensusvergadering zal zich beperken tot het gebruik van de PPI's voor indicaties die betrekking hebben op courante gastro-oesofageale aandoeningen en hierbij de behandeling van gastroduodenale ulcus uitsluiten. Met het oog op een klinische benadering en om de zorgverleners precieze en uitgewerkte antwoorden te kunnen aanbieden, zullen op basis van de momenteel beschikbare wetenschappelijke gegevens de volgende specifieke onderwerpen concreet worden behandeld.

Wat is de rol van de PPI's in de behandeling van symptomen van gastro-oesofageale reflux? Wat is de rol van de PPI's in het geval van niet-onderzochte dyspepsie of functionele dyspepsie? Wat is de rol van de PPI's in de behandeling van de Barrett-slokdarm? In die verschillende indicaties zal de risico-batenverhouding worden verduidelijkt waarbij onder meer de zekerheden en onzekerheden over de ongewenste effecten en de potentiële interacties van de PPI's en de eventuele verschillen tussen de verschillende geneesmiddelen van deze klasse behandeld worden.

Wij zullen ook twee elementen van bezorgdheid van de zorgverleners met betrekking tot het juiste gebruik van de PPI's behandelen: het voorschrijven van PPI's voor de preventie van gastroduodenale ulcera bij gebruik van een (al dan niet selectieve) NSAID (aspirine inbegrepen) en de stopzetting van dergelijke behandeling.

Zoals het geval was voor de vroegere consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, richt ook deze consensusvergadering zich voornamelijk tot de eerstelijnszorg, de huisartsen. Maar, gelet op het onderwerp, heeft deze consensusvergadering ook betrekking op de artsen van andere medische specialismen, zoals gastro-enterologen, reumatologen en gerieters met het oog op een verbetering van de samenwerking tussen de voorschrijvers van PPI's en alle andere zorgverleners in de klinische syndromen die aan bod komen.

De sprekers zullen tijdens hun uiteenzettingen dus sommige aspecten niet bespreken. Die beperking is niet hun beslissing, maar die van het organisatiecomité en houdt verband met de haalbaarheid voor de literatuurstudie en het programma van deze consensusvergadering. Ten slotte benadrukken we dat de literatuurstudie minstens twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten zodat de recentste publicaties niet in het literatuuroverzicht voorkomen, maar indien nodig worden ze voorgesteld en becommentarieerd door de deskundige sprekers (of aangekondigd als ze op de dag van de vergadering niet zijn gepubliceerd).

## Methodologie

De consensusvergaderingen van het CEG worden volgens een welbepaalde methode georganiseerd. Een consensusconferentie is een methode om medische en professionele richtlijnen uit te werken met het oog op de vaststelling van een consensueel standpunt in een controverse over een medische procedure; daarbij is het einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging. Een multidisciplinaire jury stelt consensusbesluiten op die een antwoord geven op bepaalde vragen. Daartoe baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht dat werd opgesteld door een onafhankelijke bibliografiegroep en anderzijds op uiteenzettingen door deskundigen die de literatuur toelichten en vervolledigen. De deskundigen moeten de waaier aan en de diversiteit van de bekende opinies over het onderwerp weergeven.

Ten slotte vindt er een debat plaats waarin elke deelnemer (zowel van de jury als van het publiek) de gelegenheid krijgt om zijn standpunt toe te lichten. Vervolgens trekt de jury zich terug om in alle onafhankelijkheid een antwoord op de gestelde vragen te formuleren. Binnen een redelijke termijn legt de jury haar antwoorden vast in een verslag waarvan de besluiten “ten aanzien van de klinische implicaties praktisch en direct” moeten zijn.

Die specifieke methode werd gekozen om zoveel mogelijk bewijzen aan te voeren in de consensusbesluiten die de jury heeft opgesteld, rekening houdende met het advies van de deskundige klinici in het besproken domein. De multidisciplinaire samenstelling en de onafhankelijkheid van de jury bieden bovendien een garantie op relevante besluiten voor de klinische praktijkvoering in het kader van de gekozen aanpak. Die werkwijze kan leiden tot een verschil tussen de besluiten die uit die consensusconferenties voortvloeien en de richtlijnen of aanbevelingen die bij een andere methodologische aanpak worden geformuleerd.

## Dankbetuigingen

Het organisatiecomité van deze consensusvergadering heeft met de efficiënte samenwerking van alle leden, deze vergadering zo goed mogelijk voorbereid, zodat een antwoord kan worden geboden op de vragen betreffende de dagelijkse praktijkvoering. De precieze vragen die aan de jury worden gesteld, liggen eveneens in die lijn.

Bedankt aan iedereen voor zijn inspanningen om deze consensusvergadering tot een geslaagd einde te brengen.

Prof. Dr. Guy Hans  
Voorzitter van het organisatiecomité van deze consensusvergadering

# Préface

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis. Cette réunion de consensus est la 39ème dans la série et concerne l'usage rationnel des Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en cas de pathologie gastro-œsophagienne non ulcéreuse (ulcère gastroduodénal exclu).

Une précédente réunion de consensus, le 15 mai 2003, avait évalué « L'usage adéquat des inhibiteurs d'acide dans le reflux gastro-œsophagien et la dyspepsie ». Parmi ces médicaments, les Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont pris une place importante, de par le nombre de médicaments originaux puis de leurs génériques mis sur le marché, mais aussi par leur part de marché et par le volume de leur remboursement par l'INAMI : en 2016, l'INAMI a remboursé 5,112 millions de conditionnements d'IPP, soit près de 378 millions de DDD, pour une somme totale de 128,5 millions d'euros. Il faut y ajouter près de 448.000 conditionnements (17 millions de DDD) vendus hors remboursement.

D'autre part, un éventail de plus en plus large d'effets indésirables liés à l'utilisation (prolongée) de ces IPP, voire d'interactions potentielles, a été publié. Le CEM a donc estimé utile de faire le point sur une utilisation rationnelle, actualisée, de cette classe de médicaments.

Cette réunion de consensus se limitera à l'utilisation des IPP dans des indications de pathologies gastro-œsophagiennes courantes, tout en excluant le traitement de l'ulcère gastroduodénal. Les sujets plus particuliers suivants seront abordés, dans l'optique d'une démarche clinique et dans le souci d'apporter des réponses précises et documentées aux praticiens, sur base des données de médecine factuelle actuellement disponibles.

Quelle place pour les IPP dans la prise en charge de symptômes d'un reflux gastro-œsophagien ? Quelle place pour les IPP en cas de dyspepsie non investiguée ou déclarée fonctionnelle ? Quelle place pour les IPP dans la prise en charge d'un œsophage de Barrett ? Dans ces différentes indications, la balance bénéfices/risques sera bien précisée, en soulignant entre autres, nos certitudes et incertitudes concernant les effets indésirables et interactions potentiels des IPP et les éventuelles différences entre les différents médicaments de cette classe.

Nous aborderons aussi deux sujets de préoccupation des praticiens à propos de la bonne utilisation des IPP : leur prescription « gastroduodénale préventive » en cas d'utilisation d'un AINS (sélectif ou non sélectif, aspirine comprise) et leur déprescription.

Comme les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et le CEM, celle-ci cible surtout la première ligne de soins, les médecins généralistes, mais aussi, au vu du sujet, les médecins d'autres spécialités médicales comme les gastro-entérologues, les rhumatologues, les gériatres, entre autres, afin d'améliorer la collaboration entre tous les prescripteurs des IPP dans les indications abordées, en collaboration également avec les autres soignants.

Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).

## Méthodologie

Les réunions de consensus de la CEM sont organisées selon une méthodologie bien précise. Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé. Un jury multidisciplinaire rédige des conclusions de consensus en réponse à certaines questions. A cet effet, le jury se base d'une part sur une large revue de la littérature effectuée par un groupe bibliographique indépendant et d'autre part, sur des exposés faits par des experts qui éclairent et complètent la littérature. Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

Finalement, un débat a lieu, durant lequel chaque participant (du jury comme du public) a l'occasion d'exposer son point de vue. Ensuite, le jury se retire afin de formuler, en toute indépendance, une réponse aux questions posées. Dans un délai raisonnable, le jury consigne ses réponses dans un rapport dont les conclusions doivent être « pratiques, directes à l'égard des implications cliniques ».

Cette méthodologie spécifique a été choisie afin de retrouver un maximum de preuves dans les conclusions de consensus rédigées par le jury, tout en prenant en compte l'avis des experts cliniciens dans le domaine débattu. La composition multidisciplinaire et l'indépendance du jury garantissent par ailleurs des conclusions pertinentes pour la pratique clinique dans le cadre de la démarche choisie. Cette méthode de travail peut entraîner une divergence entre les conclusions qui découlent de ces conférences de consensus et des guides de pratiques ou recommandations formulées à l'issue d'une autre démarche méthodologique.

## Remerciements

Le comité d'organisation du présent consensus a, avec la collaboration efficace de tous ses membres, préparé au mieux cette réunion pour qu'elle puisse répondre aux questions de la pratique quotidienne. Les questions précises posées au jury vont également dans ce sens.

Que chacun soit remercié pour l'investissement placé dans la réussite de ce consensus.

Prof. Dr Guy Hans  
Président du Comité d'organisation de cette réunion de consensus.





Samenstelling  
organisatiecomité,  
bibliografiegroep en jury



Composition du comité  
d'organisation,  
groupe bibliographique et jury

# Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury

## Organisatiecomité

Voorzitter: Guy Hans

Secretaris: Herman Beyers (RIZIV)

Deskundigen: Chantal de Galocsy, Martin Hiele

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: Abdelbari Baitar, Bérengère Couneson, Griet Goesaert, Natasja Mortier

Voorzitter van de jury: Ivan Leunckens

Leden CEG: Peter Dieleman, Kris Van haecht

Deskundige RIZIV : Pierre Chevalier

## Bibliografiegroep

vzw Farmaka asbl + Leescomité (Louis Ferrant (UA), Gilles Henrard (ULg), Michel Vanhaeverbeek (ULB), Alain Van Meerhaeghe (UMons), Tim Vanuytsel (KUL))

## Jury

Vertegenwoordigers van de artsen

- Corinne Bouüaert (huisarts)
- Martine De Vos (specialist)
- Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
- Jean-Paul Mullier (specialist)
- Thibaut Richard (specialist) Vicevoorzitter
- Marie-Anne van Bogaert (huisarts)

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- Geert Olaerts
- Gauthier Vandeleene

Vertegenwoordigers van de apothekers

- Julie Hias
- Valérie Schaus

Vertegenwoordigers van de paramedici

- Christine Heymans
- Julie Vanderstappen

Vertegenwoordiger van het publiek

- Jeroen Plessers

# Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury

## Comité d'organisation

Président : Guy Hans

Secrétaire : Herman Beyers (INAMI)

Experts: Chantal de Galocsy, Martin Hiele

Représentants du groupe bibliographique : Abdelbari Baitar, Bérengère Couneson, Griet Goesaert, Natasja Mortier

Président du jury : Ivan Leunckens

Membres du CEM : Peter Dieleman, Kris Van haecht

Expert INAMI : Pierre Chevalier

## Groupe bibliographique

vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (Louis Ferrant (UA), Gilles Henrard (ULg), Michel Vanhaeverbeek (ULB), Alain Van Meerhaeghe (UMons), Tim Vanuytsel (KUL))

## Jury

Représentants des médecins

- Corinne Bouüaert (médecin généraliste)
- Martine De Vos (spécialiste)
- Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
- Jean-Paul Mullier (spécialiste)
- Thibaut Richard (spécialiste) Vice-président
- Marie-Anne van Bogaert (médecin généraliste)

Représentants des organismes assureurs

- Geert Olaerts
- Gauthier Vandeleene

Représentants des pharmaciens

- Julie Hias
- Valérie Schaus

Représentants des paramédicaux

- Christine Heymans
- Julie Vanderstappen

Représentant du public

- Jeroen Plessers



Wetenschappelijk programma



Programme scientifique

# Wetenschappelijk programma

<b>08u30</b>	<b>Onthaal</b>
<b>09u15</b>	<b>Inleiding</b> Dr. Michel Vermeylen, Voorzitter van het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen
<b>09u20</b>	<b>Toespraak</b> Apr. Ellen Vanhaeren, Vertegenwoordiger van mevrouw Maggie De Block, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid
<b>09u30</b>	<b>Methodologie van de consensusvergaderingen</b> Prof. Pierre Chevalier, Consultant van het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen
<b>09u40</b>	<b>Methodologie van het bibliografisch onderzoek en kritische bedenkingen</b> Bibliografiegroep (*)
<b>09u50</b>	<b>Cijfers over de terugbetaling van de PPI</b> Prof. Marc Van de Castele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

## 1. Gastro-oesofageale reflux

<b>10u00</b>	<b>Samenvatting van het bibliografisch onderzoek</b> Bibliografiegroep (*)
<b>10u15</b>	<b>Commentaar van de deskundige</b> Prof. Hubert Louis, ULB
<b>10u40</b>	<b>Discussie</b>
<b>10u55</b>	<b>Pauze</b>

## 2. Dyspepsie (met uitzondering van symptomen van gastro-oesofageale reflux)

<b>11u15</b>	<b>Samenvatting van het bibliografisch onderzoek</b> Bibliografiegroep (*)
<b>11u30</b>	<b>Commentaar van de deskundige</b> Dr. Sébastien Kindt, Maria Middelaers Gent
<b>11u55</b>	<b>Discussie</b>

## 3. Barrett-slokdarm

<b>12u15</b>	<b>Samenvatting van het bibliografisch onderzoek</b> Bibliografiegroep (*)
<b>12u30</b>	<b>Commentaar van de deskundige</b> Prof. Pierre Deprez
<b>12u55</b>	<b>Discussie</b>
<b>13u10</b>	<b>Lunch</b>

## 4. Ongewenste effecten en interacties, preferentiële keuzes

<b>14u20</b>	<b>Samenvatting van het bibliografisch onderzoek</b> Bibliografiegroep (*)
<b>14u35</b>	<b>Commentaar van de deskundige</b> Prof. Yves Horsmans, UCL
<b>15u00</b>	<b>Discussie</b>
<b>15u15</b>	<b>Pauze</b>

## 5. Speciale gevallen: voorschrijven of stoppen van een PPI

<b>15u35</b>	<b>Samenvatting van het bibliografisch onderzoek</b> Bibliografiegroep (*)
<b>15u50</b>	<b>Commentaar van de deskundige</b> Prof. Heiko De Schepper, UA
<b>16u15</b>	<b>Discussie</b>
<b>16u30</b>	<b>Einde</b>
<b>18u30</b>	<b>Vergadering van de jury</b>

(\*) Bibliografiegroep: vzw Farmaka asbl + Leescomité (Louis Ferrant (UA), Gilles Henrard (ULg), Michel Vanhaeverbeek (ULB), Alain Van Meerhaeghe (UMons), Tim Vanuytsel (KUL))



# Programme scientifique

<b>08h30</b>	<b>Accueil</b>
<b>09h15</b>	<b>Introduction</b> Dr Michel Vermeylen, Président du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
<b>09h20</b>	<b>Allocution</b> Pharm. Ellen Vanhaeren, Représentant de Mme Maggie De Block, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé publique
<b>09h30</b>	<b>Méthodologie des réunions de consensus</b> Prof. Pierre Chevalier, Consultant Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
<b>09h40</b>	<b>Méthodologie de la recherche bibliographique et réflexions critiques</b> Groupe bibliographique (*)
<b>09h50</b>	<b>Chiffres sur le remboursement des IPP</b> Prof. Marc Van de Casteele, Service des soins de santé INAMI

## 1. Reflux gastro-oesophagien

<b>10h00</b>	<b>Résumé de la recherche bibliographique</b> Groupe bibliographique (*)
<b>10h15</b>	<b>Commentaires de l'expert</b> Prof. Hubert Louis, ULB
<b>10h40</b>	<b>Discussion</b>
<b>10h55</b>	<b>Pause</b>

## 2. Dyspepsie (hors symptômes de reflux gastro-oesophagien)

<b>11h15</b>	<b>Résumé de la recherche bibliographique</b> Groupe bibliographique (*)
<b>11h30</b>	<b>Commentaires de l'expert</b> Dr Sébastien Kindt, Maria Middelaers Gent
<b>11h55</b>	<b>Discussion</b>

## 3. OEsophage de Barrett

<b>12h15</b>	<b>Résumé de la recherche bibliographique</b> Groupe bibliographique (*)
<b>12h30</b>	<b>Commentaires de l'expert</b> Prof. Pierre Deprez, UCL
<b>12h55</b>	<b>Discussion</b>
<b>13u10</b>	<b>Lunch</b>

## 4. Effets indésirables et interactions, choix préférentiels

<b>14h20</b>	<b>Résumé de la recherche bibliographique</b> Groupe bibliographique (*)
<b>14h35</b>	<b>Commentaires de l'expert</b> Prof. Yves Horsmans, UCL
<b>15h00</b>	<b>Discussion</b>
<b>15h15</b>	<b>Pause</b>

## 5. Cas particuliers : prescription ou déprescription d'un IPP

<b>15h35</b>	<b>Résumé de la recherche bibliographique</b> Groupe bibliographique (*)
<b>15h50</b>	<b>Commentaires de l'expert</b> Prof. Heiko De Schepper, UA
<b>16h15</b>	<b>Discussion</b>
<b>16h30</b>	<b>Fin</b>
<b>18h30</b>	<b>Réunion du jury</b>

(\*) Groupe bibliographique : vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (Louis Ferrant (UA), Gilles Henrard (ULg), Michel Vanhaeverbeek (ULB), Alain Van Meerhaeghe (UMons), Tim Vanuytsel (KUL))



Methodologie



Méthodologie

# Methodologie

Het koninklijk besluit van 6 december 1994 houdende oprichting van een **Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (Evaluatiecomité)** bepaalt in artikel 3 dat het comité regelmatig, minstens twee maal per jaar, consensusvergaderingen moet organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen.

Op 27 april 2000 heeft het Evaluatiecomité beslist om de consensusvergaderingen te organiseren volgens de hierna beschreven methodologie. Die methodologie is in grote mate gebaseerd op de tekst "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

## I. Inleiding

Een consensusvergadering is een methode voor het ontwikkelen van geneeskundige en professionele richtlijnen die een op een consensus berustend standpunt willen innemen in een controversie betreffende een geneeskundige procedure, met als einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging.

In de consensusvergaderingmethode stelt een jury zijn richtlijnen op volgens een openbare voorstelling van de rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvat (zie afbeelding). De publieke zitting is zowel een wetenschappelijke conferentie (de wetenschappelijk aangetoonde bewijzen worden voor elk antwoord opgesteld) als een democratisch debat waarin elke deelnemer (de deskundigen en het publiek) de gelegenheid hebben hun standpunt uit te drukken. Tenslotte geeft de interventie van een jury aan de vergadering een gedeeltelijk onpartijdig karakter. De jury stelt achter gesloten deuren de richtlijnen op een zo onafhankelijk en objectief mogelijke manier op door:

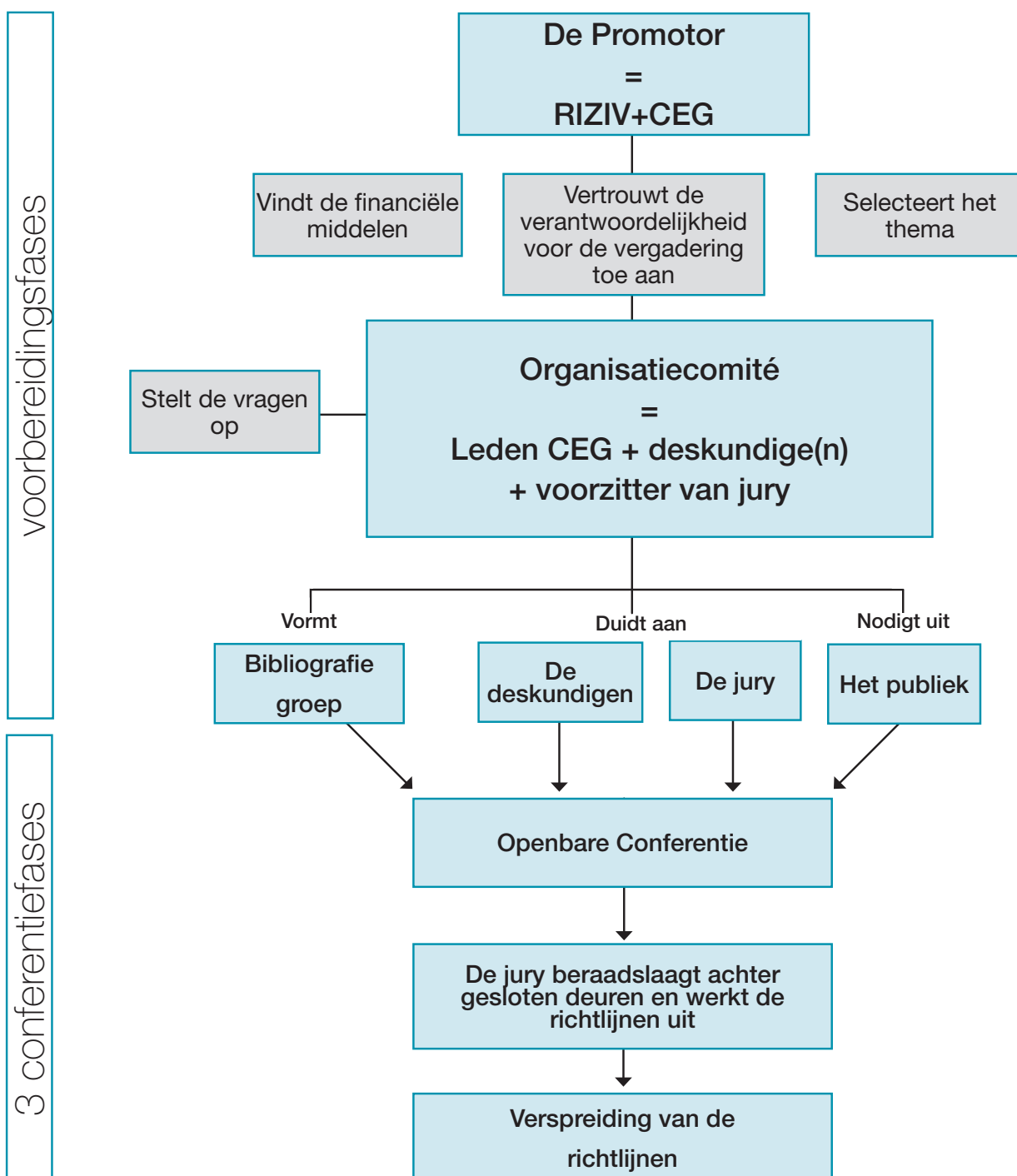
- te onderscheiden wat wetenschappelijk bewezen is
- wat aangenomen wordt
- wat de dagelijkse praktijk vormt (1).

Die richtlijnen worden nadien niet meer betwist.

### Wanneer is de consensusvergadering-methode geschikt?

- Er is slechts één te behandelen thema dat in vier tot zes precieze vragen kan worden opgesplitst. In zo'n geval kunnen de richtlijnen worden opgesteld binnen de beperkte periode (24-48 uren) waarover de jury beschikt op het einde van het publieke debat;
- Het te behandelen thema is controversieel. Het vereist een publiek debat over de verschillende meningen van de professionelen en het definiëren van een duidelijk standpunt door de professionele gemeenschap;
- De controversie spruit voort uit beschikbare data, die ofwel tegenstrijdig ofwel gedeeltelijk en onvoldoende zijn, en er kunnen (om technische, ethische of tijdsredenen) geen bijkomende onderzoeken worden uitgevoerd.

## Organisatie van een consensusvergadering



## II. Wie is hierbij betrokken?

### 1. De promotor

#### a. Wie is de promotor?

Het RIZIV fungeert als promotor en wordt daarin bijgestaan door het Evaluatiecomité o.a. wat de keuze van het onderwerp en de bepaling van de doelstellingen betreft.

#### b. Welke is de rol van de promotor?

- De promotor neemt het initiatief, selecteert het thema en bepaalt de doelstellingen.
- De promotor levert de nodige fondsen voor het uitwerken en verspreiden van de richtlijnen en het meten van hun weerslag. De promotor werkt de agenda uit en in het bijzonder de termijnen voor het publiceren van de richtlijnen. De promotor geeft het Organisatiecomité dan volledige vrijheid, zodat het volledig onafhankelijk kan opereren.

### 2. Het Organisatiecomité

#### a. Wie is het Organisatiecomité?

Het comité bestaat uit 5-10 leden, waaronder minstens een methodoloog.

Het is volledig onafhankelijk van de promotor.

De leden nemen geen deel aan het werk van de jury.

De voorzitter van de jury wordt door zijn benoeming ook lid van het Organisatiecomité.

Er wordt een Voorzitter aangeduid om de vergaderingen te organiseren en te coördineren.

Voor elke consensusvergadering zal het Evaluatiecomité een aantal leden afvaardigen om te zetelen in het Organisatiecomité. Er zullen eveneens één of meerdere deskundigen die niet tot Evaluatiecomité behoren, worden uitgenodigd om deel uit te maken van het Organisatiecomité.

#### b. Welke is de rol van het Organisatiecomité?

Het Organisatiecomité:

- bepaalt het te bespreken thema
- bepaalt de vragen en bijkomende vragen, die door de jury moeten worden beantwoord (maximaal zes vragen)
- identificeert alle mogelijke doelstellingen van de richtlijnen
- selecteert de deskundigen, de leden van de jury en van de bibliografiegroep en brengt hen op de hoogte van hun respectievelijke rol
- draagt bij tot het definiëren van een strategie bij het opzoeken van literatuur. Het Organisatiecomité kan een interpretatiemiddel voor de artikels en het bewijsniveau, dat moet worden gebruikt bij het klasseren van artikels en richtlijnen (2-3), voorstellen of opleggen
- beslist welke bijkomende analyses moeten worden uitgevoerd (meta-analyse, analyse van de economische literatuur, van juridische of ethische gegevens)



- definieert de modaliteiten voor het verspreiden van de richtlijnen (welk doelpubliek, welke documenttypes, welke opleidingsvormen? enz.)
- helpt te definiëren welk type van metingen van de invloed voor de richtlijnen zou moeten worden uitgevoerd
- organiseert de vereiste human resources en materiële middelen (secretariaat, documentatiedienst, communicatiedienst, ateliers, computeruitrusting, enz.)
- organiseert het publieke debat.

### 3. De Jury

#### a. Wie?

In principe bestaat de jury uit 8 tot 16 leden die gekozen worden uit de volgende personen:

- geneesheren met verschillende beroepspraktijktypes (privé of openbaar, ziekenhuis of niet-ziekenhuis, universitair of niet-universitair) en die tot verschillende, bij het thema betrokken disciplines behoren
- onderzoekers, in het bijzonder onderzoekers in de klinische geneeskunde
- niet-geneeskundigen die professioneel in de gezondheidssector werkzaam zijn met verschillende beroepspraktijktypes
- methodologen
- vertegenwoordigers uit het ethische, economische of wetgevende domein
- vertegenwoordigers van het algemene publiek (patiëntenverenigingen of consumentengroepen) of van de media.

De leden van het Evaluatiecomité krijgen de mogelijkheid om juryleden voor te stellen volgens de volgende verdeling:

- 6 artsen
- 2 vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen
- 2 apothekers
- 2 verplegers
- 1 vertegenwoordiger van de patiëntenverenigingen.

Het is uiteindelijk het Organisatiecomité die de jury samenstelt.

Het Organisatiecomité moet ervoor zorgen dat de juryleden:

- ervaring hebben met het werken in groep
- geen enkel persoonlijk voordeel van welke aard ook kunnen halen uit hun deelname aan de conferentie en geen financiële belangen hebben die het verloop zouden kunnen beïnvloeden (belangenconflict)
- niet staan op de lijst van de deskundigen die voor de conferentie zijn aangeduid
- geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen over het thema van de conferentie
- geen leden van het Organisatiecomité (met uitzondering van de voorzitter van de jury) of van het Evaluatiecomité zijn.

Bovendien is er van de juryleden discretie vereist tijdens hun deelname aan het verloop van de consensusvergadering. Zij mogen de voorbereidende teksten, die zij voor de openbare vergadering ontvangen, en de tekst van de richtlijnen, vooraleer zij openbaar worden gemaakt, niet bekend maken (vertrouwelijkheidsclausule).

## b. De Voorzitter van de jury

De voorzitter van de jury wordt door het Organisatiecomité benoemd.  
De voorzitter coördineert de jury.

### PROFIEL

De menselijke en wetenschappelijke kwaliteiten van de voorzitter moeten erkend zijn en hij moet een goed gekende personaliteit uit de medische wereld zijn of een professioneel beoefenaar die rechtstreeks bij het thema betrokken is. Hij/zij moet ervaring hebben in het voorzitten van openbare wetenschappelijke vergaderingen en over de vereiste kwaliteiten beschikken om een groep te leiden.

Volledig betrokken moet hij/zij belangstelling hebben voor zowel de evaluatie als het thema van de conferentie. Hij kan enige kennis hebben van het domein waarop het thema van de conferentie betrekking heeft, maar moet niet rechtstreeks betrokken zijn bij een onderzoeksdomein dat door de conferentie bevoorrecht zou kunnen worden.

Zoals de andere leden van de jury moet de voorzitter over het thema van de conferentie geen in het openbaar bekend en gengageerd standpunt hebben ingenomen. Evenmin mag hij een financieel of professioneel belang hebben bij het thema van de conferentie of bij de deelname aan de conferentie (belangenconflict).

## c. Welke is de rol van de jury?

De voornaamste functie van de jury is het leveren van een consensustekst - de besluiten en richtlijnen. Deze tekst moet elke vraag op precieze wijze beantwoorden. De jury draagt de rechtstreekse en volledige verantwoordelijkheid voor de inhoud en kwaliteit van de geproduceerde teksten.

Tijdens de voorbereidende vergadering voor de consensusvergadering stelt de jury de procedures op, die de groep voor, tijdens en na de openbare vergadering zal gebruiken:

- **Voor de openbare vergadering** werkt elk jurylid individueel met de teksten die werden uitgewerkt door de bibliografiegroep en de deskundigen. Het Organisatiecomité bezorgt de teksten aan de juryleden.

De juryleden worden uitgenodigd op een contactvergadering om hen in te lichten over de algemene principes van een consensusvergadering en hun rol daarin.

- **Tijdens de openbare vergadering** zit de voorzitter van de jury alle zittingen voor. Hij/zij coördineert de voorstellingen door de deskundigen en hij zit de discussie met de jury en het aanwezige publiek voor, terwijl hij voor het bespreken van de meest controversiële kwesties volop tijd geeft. Gewoonlijk is de tijd voor discussie minstens gelijk aan de tijd besteed aan de voorstellingen.

De deskundigen en juryleden zijn bij de presentaties aanwezig en zij nemen deel aan de discussie met het publiek. De jury verzamelt alle informatiegegevens, die worden bezorgd door de deskundigen en het publiek. Tijdens het debat noteert de jury zowel de verschillende punten van overeenstemming en niet-overeenstemming als andere kwesties, zoals de voornaamste lacunes in de huidige kennis, aangezien dit onderzoeksonderwerpen zou kunnen opleveren.

- **Bij de vergadering “achter gesloten deuren”** produceert de jury een tekst die met de geformuleerde vragen rekening houdt. Deze tekst bestaat uit de besluiten en richtlijnen van de conferentie. Soms wordt hij de “korte tekst” genoemd. De jury schrijft ook een andere tekst, de “lange tekst”, die de informatie samenvat waarop de jury zijn antwoorden heeft gebaseerd. De “korte tekst” en de “lange tekst” worden soms tot een enkele tekst gecombineerd. De tijd, die aan de jury geven wordt om die teksten te schrijven is beperkt (twee dagen op het einde van de openbare vergadering); het werk is intensief.
- **Aan het einde van de conferentie** wordt de tekst van de richtlijnen bekend gemaakt.

## 4. De bibliografiegroep

De taak van de bibliografiegroep is objectief analyseren van de literatuur, zonder de resultaten te interpreteren.

De bibliografiegroep omvat 4-6 leden: ervaren schrijvers die een opleiding hebben gehad inzake het analyseren van de medische literatuur en van op evidentie gebaseerde geneeskunde. Ze worden gekozen door het Organisatiecomité.

In het algemeen wordt elk lid van de bibliografiegroep gevraagd de literatuur omtrent een van de vragen op de conferentie zo volledig mogelijk te analyseren. De overzichtsdOCUMENTEN worden dan ter herlezing aan het Organisatiecomité voorgelegd. Ze worden minstens twee maanden voor de openbare vergadering ter beschikking van de jury gesteld en ter informatie eveneens naar de deskundigen verzonden. Het analyserende werk, dat op de principes van de literatuuranalyse is gebaseerd (4-16), maakt het mogelijk het niveau van het wetenschappelijk bewijs dat door de literatuur wordt aangebracht te onderkennen.

## 5. De deskundigen

### a. Wie zijn de deskundigen?

Zij worden geselecteerd door het Organisatiecomité.

Zij moeten in het domein van het conferentiethema een bijzondere bekwaamheid bezitten, geruggensteund door werk en recente publicaties.

Zij kunnen ook afkomstig zijn van buiten de wetenschappelijke en medische wereld.

→ De groep deskundigen moet het spectrum en de diversiteit van de gekende opinies terzake weerspiegelen.

### b. Welke rol spelen de deskundigen?

Elke deskundige moet een tekst produceren die de informatie verzamelt om een specifieke vraag, geformuleerd door het Organisatiecomité, te beantwoorden.

Die tekst wordt uitgewerkt op basis van eigen ervaringen en van de literatuur.

De teksten moeten minstens een maand voor het openbare debat naar het Organisatiecomité worden teruggestuurd. Het Organisatiecomité verspreidt ze dan onder de juryleden.

De deskundigen stellen hun werk voor tijdens de openbare vergadering en zetten volgens hun opvattingen en overtuigingen hun interpretatie uiteen.

→ De teksten, die werden geproduceerd door de bibliografiegroep, geven een eerste analyse van de gegevens in de literatuur. De teksten van de deskundigen vullen ze aan door een interpretatie te geven van de gegevens, die voortkomt uit praktijk en ervaring

## III. De richtlijnen schrijven, verdelen en hun impact meten

### 1. Het schrijven van de richtlijnen

#### a. Inhoud van de richtlijnen

Aan het einde van de consensusvergadering schrijft de jury de richtlijnen in antwoord op de gestelde vragen. De consensus weerspiegelt het akkoord, dat werd bereikt door de jury, eenmaal het zijn besluiten en richtlijnen produceert. Het akkoord is niet ipso facto het standpunt van de meerderheid van zij die aan de openbare zitting deelnemen (17-19).

#### b. Kwaliteitscriteria voor de richtlijnen

De besluiten en richtlijnen moeten:

- algemeenheden vermijden
- in korte, eenvoudige zinnen geschreven zijn
- duidelijk, beknopt, precies, specifiek en goed samengevat zijn
- praktisch zijn, gericht op klinische toepassingen.

#### c. Bewijsniveau voor de richtlijnen

De jury is nodig om samen te vatten en, tot in een bepaalde mate, om een aanzienlijke hoeveelheid wetenschappelijke kennis te evalueren. Niet al het werk dat ten grondslag ligt aan die kennis is van dezelfde kwaliteit. Elke beschikbare wetenschappelijke informatie kan worden geassocieerd met een specifiek bewijsniveau (4-16).

### 2. Het verspreiden van de richtlijnen

Het verspreiden van de richtlijnen behoort tot de specificaties van elke consensusvergadering.

Het communicatieplan is een belangrijk onderdeel van de specificaties van een consensusvergadering. Een accurate identificatie van de doelstellingen en hun verwachtingen is belangrijk. Het is ook belangrijk de initiatieven tot communicatie te vermenigvuldigen en voor de verschillende doelgroepen aangepaste boodschappen te ontwikkelen.

De richtlijnen, die voor het publiek beschikbare documenten worden, worden onmiddellijk en zo ruim mogelijk verspreid. De ontvangers ervan zijn zij die professioneel in de gezondheidssector werken en bij het thema betrokken zijn, "relaisbestemmingen" (instituten, wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties, organisaties voor beginnende of voortgezette medische opleiding, patiëntenverenigingen, enz.) en eveneens de media, die geïnteresseerd zijn om verslag te geven van de conferentie en de richtlijnen zowel aan het medisch korps als aan het brede publiek mede te delen. De wetenschappelijke impact van de conferentieteksten neemt toe wanneer deze in een aantal gespecialiseerde bladen in extenso worden gepubliceerd.

### 3. Het meten van de impact van de richtlijnen

Een centrale bekommernis van de verschillende actoren die bij de consensusvergadering betrokken zijn (de promotoren, het Organisatiecomité) bestaat erin de impact van de opgestelde richtlijnen te meten.

Op het moment dat de richtlijnen worden verspreid is het te laat om metingen van de impact in te stellen, aangezien het essentieel is een referentiemeting te hebben vooraleer het proces van verspreiding start. Het Organisatiecomité moet maw. een impactmetingsstrategie onmiddellijk bij het begin van het proces bepalen.

Om professionele onderzoeken uit te voeren is het vaak noodzakelijk specialisten te vragen.

Verschillende dimensies moeten worden ontleed - in het bijzonder wijzigingen van de beroepspraktijk.

Een instrument dat ter beschikking staat om de impact van de consensusvergadering te meten is Farmanet. Daarnaast kan bijkomende informatie van de voorschrijvers worden bekomen via vragenlijsten (al dan niet via een steekproef).

## IV. Referenties

Deze lijst is overgenomen uit "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, **270**: 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, **271**: 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, **273**: 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, **16** : 341-3.

# Méthodologie

L'arrêté royal du 6 décembre 1994 portant création d'un **Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments** stipule dans son article 3 que le Comité a pour mission d'organiser périodiquement et au moins deux fois par an, des réunions de consensus. Ces réunions de consensus sont destinées à évaluer la pratique médicale en matière de médicaments dans un secteur déterminé et à formuler les recommandations à l'usage de tous les médecins prescripteurs.

Le 27 avril 2000, le Comité d'évaluation a décidé d'organiser les réunions de consensus en suivant la méthodologie décrite ci-après. Cette méthodologie est en grande partie basée sur le texte "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

## I. Introduction

Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé.

Dans la méthode de conférence de consensus, un jury élabore ses directives après une présentation publique des rapports d'experts qui résument les connaissances disponibles (voir figure). La session publique est une conférence scientifique (un niveau de preuve scientifique est établi pour chacune des réponses) et un débat démocratique au cours duquel chaque participant (les experts et le public) a l'occasion d'exprimer son point de vue. Finalement, l'intervention d'un jury donne un caractère partiellement judiciaire à la séance. Le jury qui est multidisciplinaire et multi-professionnel élabore les directives à huis clos, de la manière la plus indépendante et objective possible :

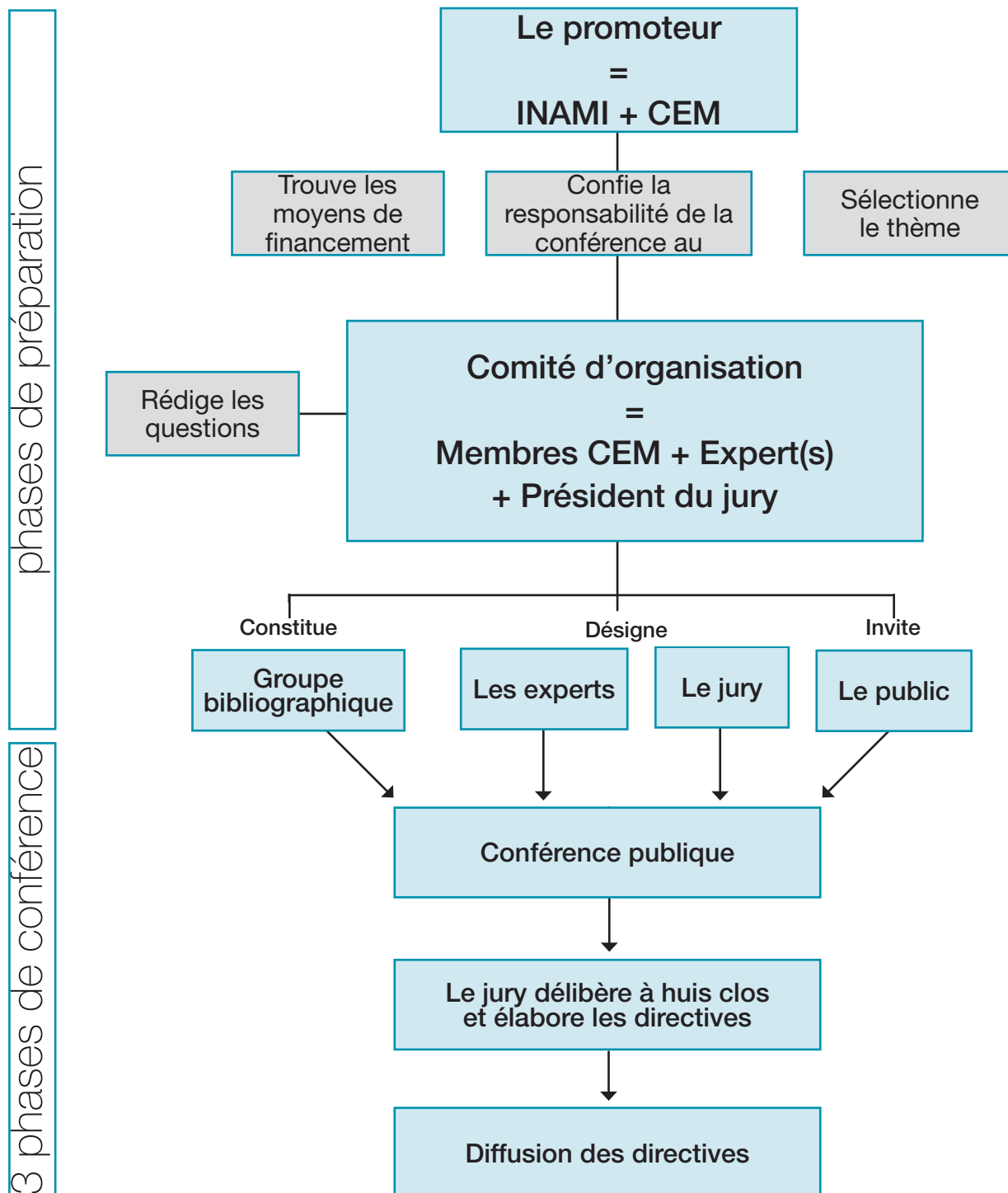
- en opérant une distinction entre ce qui constitue une preuve scientifique
- ce qui est admis
- ce qui est la pratique courante (1).

Ces directives ne sont plus contestées par la suite.

**La méthode de "conférence de consensus" est particulièrement appropriée lorsque:**

- le thème à traiter est un thème limité qui peut être scindé en quatre à six questions précises. Dans un pareil cas, les directives peuvent être élaborées dans la période limitée (24-48 heures) dont dispose le jury à la fin du débat public
- le thème à traiter est controversé, ce qui requiert un débat public concernant les différences d'opinion parmi les professionnels et la définition d'une position claire par la communauté professionnelle
- la controverse provient de données disponibles qui sont soit contradictoires, soit partiales et insuffisantes et lorsqu'il est impossible d'effectuer des études complémentaires (pour des raisons techniques, éthiques ou par manque de temps).

## Organisation d'une conférence de consensus





## II. Qui est concerné?

### 1. Le promoteur

#### a. Qui est le promoteur?

L'INAMI fait fonction de promoteur et, à cet effet, il est assisté du Comité d'évaluation entre autre en ce qui concerne le choix du sujet et la fixation des objectifs.

#### b. Quel est le rôle du promoteur?

- Le promoteur prend l'initiative, choisit le thème et fixe les objectifs.
- Le promoteur fournit les moyens financiers nécessaires pour élaborer les directives, pour les diffuser et mesurer leur impact. Le promoteur fixe le calendrier et en particulier les délais de publication des directives. Le Promoteur donne ensuite carte blanche au Comité d'organisation de sorte qu'il puisse agir en toute indépendance.

### 2. Le Comité d'organisation

#### a. Qu'est-ce que le Comité d'organisation?

Le Comité se constitue de 5 à 10 membres y compris au moins un méthodologiste.

Le Comité est totalement indépendant du promoteur.

Les membres du Comité ne participent pas aux travaux du jury.

En raison de sa nomination, le président du jury devient membre du Comité d'organisation.

Un Président est désigné pour organiser et coordonner les réunions.

Pour chaque réunion de consensus, le Comité d'évaluation déléguera un certain nombre de membres pour siéger au sein du Comité d'organisation. Un ou plusieurs experts qui ne font pas partie du Comité d'évaluation seront également invités à faire partie du Comité d'organisation.

#### b. Quel est le rôle du Comité d'organisation?

Le Comité d'organisation :

- définit le thème qui doit être discuté
- définit les questions générales et subsidiaires auxquelles le jury doit répondre (un maximum de six questions)
- identifie tous les objectifs possibles des directives
- choisit les experts, les membres du jury et les membres du groupe bibliographique et les informe de leur rôle respectif
- contribue à la définition d'une stratégie de recherche de la littérature. Le Comité d'organisation peut proposer ou imposer un outil d'interprétation pour les articles et le niveau de preuve à utiliser dans le classement des articles et des directives (2-3)
- décide quelles analyses complémentaires doivent être effectuées (méta-analyse, analyse de la littérature économique, analyse des données juridiques ou éthiques).

- définit les modalités de diffusion des directives (quels objectifs? quels types de documents? quelles approches de formation? Etc.)
- aide à définir quel type de mesures draconiennes devraient être réalisées pour les directives
- organise les ressources humaines et matérielles requises (secrétariat, service de documentation, service de communication, ateliers, matériel informatique etc.).
- organise le débat public

### 3. Le jury

#### a. De qui est-il composé?

Le jury se compose en principe de 8 à 16 membres, qui sont choisis parmi les personnes suivantes :

- des médecins ayant différents types de pratique professionnelle (privée ou publique, en hôpital ou non, universitaire ou non universitaire) et qui appartiennent à différentes disciplines concernées par le thème
- des chercheurs, notamment des chercheurs cliniciens
- des professionnels de santé non médecins avec différents types de pratique professionnelle
- des méthodologistes
- des représentants des domaines éthique, économique ou législatif
- des représentants du public (associations de malades ou associations de consommateurs) ou des représentants des médias.

Les membres du Comité d'évaluation ont la possibilité de proposer des membres du jury selon la répartition suivante :

- 6 médecins
- 2 représentants des organismes assureurs
- 2 pharmaciens
- 2 infirmiers
- un représentant des associations de patients.

C'est finalement le Comité d'organisation qui compose le jury.

Le Comité d'organisation doit s'assurer que les membres du jury :

- ont l'expérience du travail en groupe
- ne peuvent pas tirer d'avantages personnels de leur participation à la conférence ni avoir d'intérêts financiers qui pourraient influencer le processus (conflit d'intérêt)
- ne figurent pas sur la liste des experts désignés pour la conférence
- ne doivent pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence
- ne sont pas membres du Comité d'organisation (à l'exception du président du jury) ou du Comité d'Evaluation.

En plus, la discrétion des membres du jury est requise en ce qui concerne leur participation au processus de la conférence de consensus. Ils doivent s'engager à ne pas divulguer les textes préparatoires qu'ils reçoivent avant la réunion publique, ni le texte des directives avant qu'elles ne soient rendues publiques (cas de confidentialité).

## b. Le Président du jury

Le président du jury est nommé par la Comité d'organisation.  
Le président coordonne le jury.

### PROFIL

Le président doit être reconnu pour ses qualités humaines et scientifiques. Il doit s'agir d'une personnalité du monde médical ou d'un professionnel directement concerné par le thème. Il/elle doit avoir une expérience de la présidence de réunions scientifiques publiques et les qualités nécessaires à l'animation d'un groupe.

Entièrement impliqué(e), il/elle doit être intéressé(e) par l'évaluation et par le thème de la conférence. Il peut prendre connaissance du domaine concerné par le thème de la conférence mais il ne doit pas être directement impliqué dans un domaine de recherche susceptible d'être promu par la conférence.

Tout comme les autres membres du jury, le président ne doit pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence. De même, il ne doit pas avoir d'intérêt financier ou professionnel vis-à-vis du thème de la conférence ou en rapport avec sa participation à la conférence (conflit d'intérêt).

## c. Quel est le rôle du jury?

La fonction principale du jury est de fournir à l'issue de la conférence un texte consensuel - les conclusions et directives de la conférence. Ce texte doit comporter une réponse précise à chacune des questions. Le jury seul est directement responsable de la teneur et de la qualité des textes.

Au cours de la réunion préparatoire de la conférence de consensus, le jury fixe les modalités de travail que suivra le groupe avant, pendant et après la réunion publique :

- **Avant la conférence publique**, chaque membre du jury travaille de façon individuelle sur les textes élaborés par le groupe bibliographique et les experts. Le Comité d'organisation transmet les textes aux membres du jury.

Les membres du jury sont invités à une réunion de contact pour les informer des principes généraux au sujet d'une réunion de consensus et leur rôle à apporter à celle-ci.

- Le président du jury préside toutes les sessions **pendant la conférence publique**. Il/elle coordonne les présentations des experts et les prises de parole des membres du jury et du public présent, en laissant, au besoin, une large part aux débats portant sur les points les plus controversés. Le temps de la discussion est généralement égal au temps imparti aux présentations.

Les experts et les membres du jury sont présents durant l'ensemble des présentations et participent à la discussion des interventions avec le public. Le jury recueille l'ensemble des éléments d'information fournis par les experts et le public. Durant le débat, le jury répertorie les points d'accord et de désaccord ainsi que d'autres éléments comme les principales lacunes dans les connaissances qui pourraient susciter des thèmes de recherche.

- **Lors de la session de "travail à huis clos"**, le jury procède à la rédaction d'un texte qui traite des questions formulées. Ce texte comprend les conclusions et les directives de la conférence, parfois intitulées "texte court". Le jury rédige aussi un autre texte, généralement appelé "texte long", qui résume les informations sur lesquelles le jury a basé ses réponses. Le "texte court" et le "texte long" sont souvent combinés en un seul texte. Le temps qui est imparti au jury pour rédiger ces textes est limité (deux jours à l'issue de la conférence publique); le travail est intensif.
- **A l'issue de la conférence**, le texte des directives est rendu public.

## 4. Le groupe bibliographique

La tâche du groupe bibliographique est de fournir une analyse objective de la littérature sans interpréter les résultats.

Le groupe se compose de 4 à 6 membres: ils doivent être des rédacteurs qualifiés, formés pour l'analyse de la littérature médicale et la médecine basée sur des preuves. Ils sont choisis par le Comité d'organisation

En général, chaque membre du groupe bibliographique doit pouvoir effectuer une analyse aussi exhaustive que possible de la littérature sur l'une des questions de la conférence. Les documents sommaires sont ensuite transmis au Comité d'organisation pour relecture et mis à la disposition du jury au moins deux mois avant la réunion publique. Ils sont aussi envoyés aux experts à titre d'information. Le travail analytique se base sur des principes d'analyse de littérature (4-16) et permet d'identifier le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature.

## 5. Les experts

### a. Qui sont les experts?

Ils sont choisis par le Comité d'organisation.

Ils doivent avoir une compétence particulière dans le domaine du thème de la conférence, attestée par un travail ou des publications récentes.

Le Comité d'organisation peut faire appel à des experts faisant autorité en dehors du monde scientifique et médical.

→ Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

### b. Quel rôle jouent les experts?

Chaque expert doit fournir un texte qui rassemble les informations nécessaires pour répondre à une question précise formulée par le Comité d'organisation.

Ce texte est issu de leur expérience personnelle et de la littérature.

Les textes doivent être renvoyés au Comité d'organisation au moins un mois avant le débat public. Ensuite, le Comité d'organisation les distribue aux membres du jury.

Les experts présentent leur travail en séance publique et expliquent leur interprétation en fonction de leurs affirmations et convictions.

→ Les textes produits par le groupe bibliographique fournissent une première analyse des données dans la littérature. Les textes des experts les complètent en fournissant une interprétation des données fondée sur la pratique et l'expérience.

## III. Rédiger, distribuer et mesurer l'impact des directives

### 1. Rédiger les directives

#### a. Contenu des directives

A l'issue de la conférence de consensus, le jury rédige les directives en réponse aux questions avancées. Le consensus reflète l'accord réalisé par le jury, obtenu lorsqu'il produit ses conclusions et ses directives. L'accord n'est pas ipso facto le point de vue de la majorité de ceux qui ont pris part à la séance publique (17-19).

#### b. Critères de qualité des directives

Les conclusions et les directives doivent :

- éviter les généralités
- être rédigées sous forme de phrases courtes, simples
- être claires, concises, précises, spécifiques et bien résumées
- être pratiques, directes à l'égard des implications cliniques.

#### c. Niveau de preuve des directives

Le jury est requis pour résumer et, dans une certaine mesure, évaluer un nombre considérable de connaissances scientifiques. Tous les travaux à la base de ces connaissances ne sont pas de même qualité. Chaque information scientifique disponible peut être associée à un niveau de preuve particulier (4-16).

### 2. Diffuser les directives

La diffusion des directives fait partie des caractéristiques de toute conférence de consensus.

Le plan de communication est une composante majeure des caractéristiques d'une conférence de consensus. L'identification exacte des objectifs et de leurs attentes est primordiale. Il importe aussi de multiplier les initiatives de communication et de développer des messages adaptés aux différents groupes-cibles.

Les directives qui deviennent des documents publiquement disponibles sont diffusées immédiatement et à grande échelle. Les destinataires sont des professionnels de la santé concernés par le thème, "des cibles-relais" (institutions, sociétés scientifiques, associations professionnelles, institutions de formation médicale continue ou initiale, associations de patients, etc) et des médias intéressés par le compte-rendu de la conférence et par la communication des directives à la profession médicale et au public. L'impact scientifique des textes de la conférence augmente lorsqu'ils sont publiés in extenso dans un certain nombre de revues spécialisées.

### 3. Mesurer l'impact des directives

Un souci principal des différents acteurs concernés par la conférence de consensus (Promoteur, Comité d'organisation) consiste à mesurer l'impact des directives.

Il est trop tard pour commencer à mettre en œuvre les mesures d'impact au moment où les directives sont diffusées étant donné qu'il est essentiel d'avoir une mesure de référence avant le début du processus de diffusion. En d'autres termes, le Comité d'organisation se doit de définir une stratégie visant à mesurer l'impact juste avant le début du processus.

Il est souvent nécessaire de faire appel à des spécialistes pour mener des études professionnelles.

Plusieurs dimensions différentes doivent être analysées - en particulier les modifications apportées à la pratique professionnelle.

Pharmanet est un instrument disponible pour mesurer l'impact de la réunion de consensus. En outre, des informations supplémentaires sur les prescripteurs peuvent être obtenues à l'aide de questionnaires (par voie de sondage ou non).

## IV. Références

La présente liste est tirée de "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, **270** : 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, **271** : 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, **273** : 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, **16** : 341-3.





Cijfers over de terugbetaling van de PPI's



Chiffres sur le remboursement des  
IPP

Prof. Marc Van de Casteele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV



## Cijfers over de terugbetaling van de protonpompinhibitoren (PPI)

Marc Van de Castele, internist PhD

Dienst Farmaceutisch Beleid RIZIV – Dienst Maag-, Darm- en Leverziekten UZ-KU Leuven

---

De hier gepresenteerde data over PPI komen uit de databank Farmanet, tenzij anders aangegeven. Deze databank collecteert de vergoede farmaceutische specialiteiten in de openbare apotheken. Het gebruik via ziekenhuisapotheken, ten bedrage van 1,4 miljoen € jaarlijks, valt buiten dit bestek.

De databank Farmanet is geanonimiseerd; met andere woorden, wanneer we aantallen patiënten geven, gaat het om unieke (anonieme) patiënten. Het gaat om patiënten die minstens 1 verpakking in de loop van het jaar afgeleverd kregen via een publieke apotheek van het land. Er zijn geen dubbeltellingen van aantallen patiënten.

### a) Gebruik van PPI binnen en buiten de ziekteverzekering

In deze rubriek vergelijken we het gebruik van PPI binnen de ziekteverzekering zoals geregistreerd via Farmanet, alsook het gebruik buiten de ziekteverzekering. De bron voor deze laatste data is de IMS-databank voor publieke apotheken in België. Het referentiejaar is 2017.

De klassen zijn breder genomen dan enkel de PPI: alle anti-ulcerosa en antacida. Voor de vergoedbare farmaca worden de omzetten genomen; dit is de som van de RIZIV-tussenkost en van het remgeld van de patiënt. Voor niet-vergoedbare PPI zijn onder meer de over-the-counter PPI te vermelden.

ATC-code <sup>1</sup>	Klasse van farmaca	Buiten de ziekteverzekering		Binnen de ziekteverzekering	
		Omzetten (miljoen €)	Aantal verpakkingen	Omzetten (miljoen €)	Aantal verpakkingen
A02A	Antacida	9,7	995.289	-	-
A02BA	H2-receptorblokkers	1,0	118.335	5,8	551.253
A02BB	Prostaglandines	0,1	2.092	0,0	5
A02BC	Protonpompinhibitoren	5,6	537.682	138,1	5.376.254
A02BD	Associaties ter eradicatie van Helicobacter Pylori	0,2	2.713	-	-
<b>totaal</b>		<b>16,6</b>	<b>1.656.131</b>	<b>143,9</b>	<b>5.927.512</b>

Er blijkt een duidelijk gebruik te zijn buiten de ziekteverzekering. De verhouding PPI gebruik buiten:binnen de ziekteverzekering bedraagt 1:25 in kost en 1:10 in volume.

---

<sup>1</sup> ATC Anatomical Therapeutic Chemical. Dit is een classificatie van farmaca volgens de Wereldgezondheidsorganisatie.

## b) Aantallen patiënten met PPI

De aantallen patiënten worden gegeven alsook de volumina, uitgedrukt in dagdoses of DDD (Defined Daily Dose) volgens de WHO<sup>2</sup> en de RIZIV-uitgaven.

Jaar PPI	Aantallen patiënten (N)	Volumina (miljoen dagdoses)	RIZIV-kost (miljoen €)
2004	Niet geteld	142	134
2005	900.530	143	120
2006	781.539	133	106
2007	893.462	161	112
2008	1.079.033	210	134
2009	1.220.188	246	128
2010	1.355.041	270	110
2011	1.509.517	293	109
2012	1.610.833	315	100
2013	1.699.792	335	92
2014	1.798.542	355	94
2015	1.898.046	379	98
2016	1.993.652	418	106
2017	Nog onvolledig	Nog onvolledig	Nog onvolledig

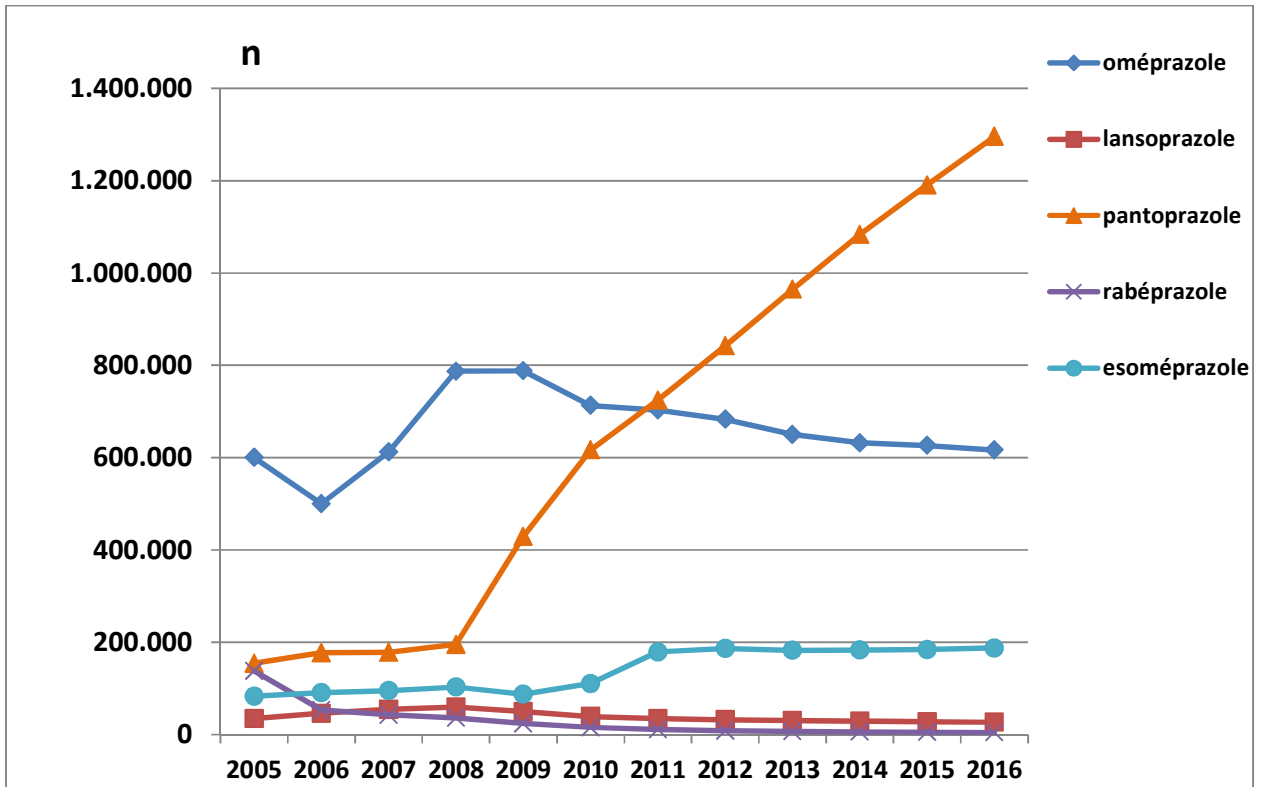
Over verloop van de voorbije decade is het aantal patiënten progressief verdubbeld naar 20 % van de Belgische populatie. De consumptie, uitgedrukt in dagdoses, is verdrievoudigd in dezelfde periode. In de voorbije jaren zijn gradueel alle PPI-moleculen vergoedbaar geworden zonder attest Bf. Dit verklaart de belangrijke volumetoename van de PPI.

De kosten zijn sinds 2004 niet navenant gestegen. Integendeel, door herhaalde prijsdalingen en toenemend gebruik van generieken is het mogelijk geworden de factuur te dempen tot minder dan 100 miljoen € per jaar. De laatste hervorming van de PPI-terugbetaling (1.4.2017) had als aanleiding een nieuwe stijging van de kosten boven de 100 miljoen € per jaar. Tijdens de hervorming werden onder meer de grootste dozen à de hoogste dosis PPI uit de terugbetaling geweerd.

De evolutie van het aantal patiënten per molecule PPI is als volgt:

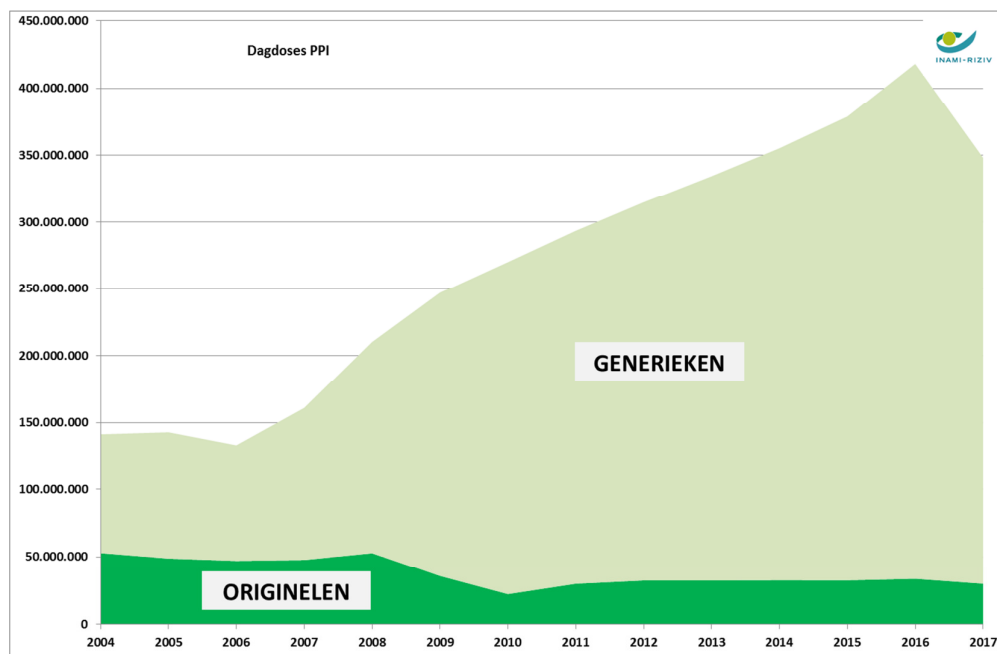
---

<sup>2</sup> De WHO bepaalde de dagdosis als een rekeneenheid van volume: omeprazol 20 mg; pantoprazol 40 mg; lansoprazol 30 mg; rabeprazol 20 mg; esomeprazol 30 mg. Met zulke rekeneenheden zijn volumes van consumptie te meten, ongeacht de verpakkingsgrootte of sterkte van de tabletten of de prijs. Zij laten een internationale vergelijking van consumptie toe.



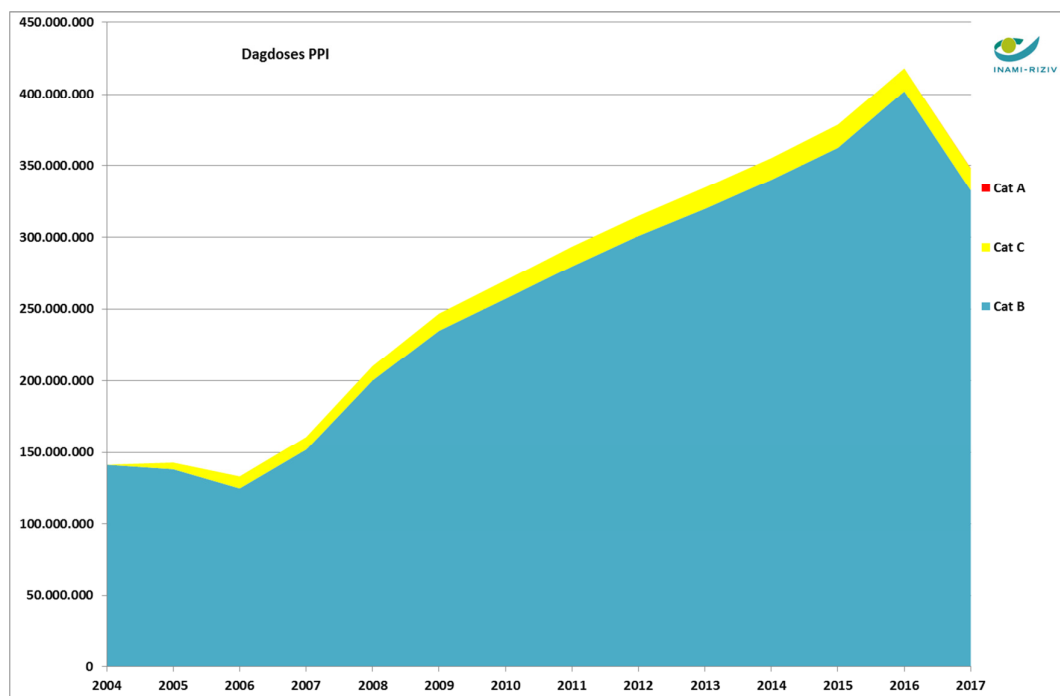
In de eerste decade van het millennium was omeprazol de belangrijkste molecule in termen van aantallen patiënten. Het jaar 2011 betekende een kentering. Sinds 2011 is pantoprazol de meest gebruikte molecule.

Het toenemend gebruik van generieken is grafisch als volgt weer te geven:



### c) PPI vergoedbaar in categorie A – categorie B – categorie C

Zoals grafisch weergegeven is het grootste gebruik in categorie B. De kleine dozen en kleine doses PPI, in categorie C, vormen een minderheid van het gebruik. De recent ingevoerde categorie A (1.4.2017) is nog erg beperkt; zie ook punt f) verder in de tekst.



### d) Kort- en langdurig gebruik van een PPI

Enigszins arbitrair werd de volgende opdeling van patiënten gebruikt op basis van het aantal dagdoses per jaar, en dit als inschatting van de duur van hun PPI-behandeling. De gekozen tranches van gebruik per kalenderjaar zijn < 100 dagdoses; tussen de 100 en 199 dagdoses; tussen de 200 en 365 dagdoses; méér dan 365 dagdoses. In de laatste groep zitten alvast de patiënten die hoge dagdoses heel het jaar door innemen.

Het is duidelijk dat patiënten die hun behandeling starten op het einde van het kalenderjaar in de kleinste tranche terecht komen; ook patiënten die een langdurige behandeling stoppen in het begin van het kalenderjaar (of overlijden) vallen in de kleinste tranche. Een verdere opdeling jonger dan 65 jaar en 65-plus is gemaakt. Het referentiejaar is 2017.

Moleculen & dagdoses/jaar	< 65 jaar (n)				≥ 65 jaar (n)			
	<100	100-199	200-365	> 365	<100	100-199	200-365	> 365
omeprazol	189.086	72.735	59.710	61.432	49.419	38.081	63.238	73.058
lansoprazol	4.851	2.573	2.857	2.399	3.360	3.158	3.533	2.807
pantoprazol	398.913	168.523	143.840	51.781	157.203	149.715	169.895	56.130
rabeprazol	1.223	421	136	18	919	862	199	25
esomeprazol	51.185	27.995	23.699	9.943	21.029	21.287	23.832	9.055
<b>Minstens 1 PPI</b>	<b>572.707</b>	<b>254.758</b>	<b>230.277</b>	<b>132.643</b>	<b>194.509</b>	<b>196.344</b>	<b>258.853</b>	<b>147.785</b>

Opmerking over de term 'Minstens 1 PPI' in bovenstaande tabel. Wanneer een patiënt in de loop van 2017 eerst omeprazol nam en later pantoprazol, wordt deze in het vakje 'Minstens 1 PPI' als één enkele patiënt genomen, en niet als 2 patiënten.

Honderdduizenden patiënten nemen het gehele jaar door PPI in. Deze vaststelling geldt nog méér voor de 65-plussers dan voor de jongere patiënten.

#### e) Co-medicatie

Wegens beknoptheid wordt enkel de volgende co-medicatie gegeven: niet-steroïdale antiflogistica (*NSAID*) en laag-gedoseerde salicylaten in de cardiovasculaire preventie (*SAL*). Een minimale drempel van 100 dagdoses/jaar werd genomen ter identificatie van patiënten met co-medicatie. Het referentiejaar is 2017.

Leeftijdsgroep met NSAID	Aantal patiënten met $\geq 100$ dagdoses NSAID/jaar	Aantal van hen met $\geq 100$ dagdoses PPI/jaar	Of in %
< 65 jaar	170.239	50.623	30 %
$\geq 65$ jaar	104.981	40.794	39 %

Vooraf oudere patiënten nemen, tezamen met NSAID, weinig een PPI in bij risico op ulcus/ulceraties. Het gaat om 39 % van dezen met een leeftijd van 65 jaar of meer. Dit % verschilt niet veel van deze in de jongere leeftijdstranche (30%).

Leeftijdsgroep met SAL	Aantal patiënten met $\geq 100$ dagdoses SAL/jaar	Aantal van hen met $\geq 100$ dagdoses PPI/jaar	Of in %
< 65 jaar	286.741	76.236	27 %
$\geq 65$ jaar	673.945	217.150	32 %

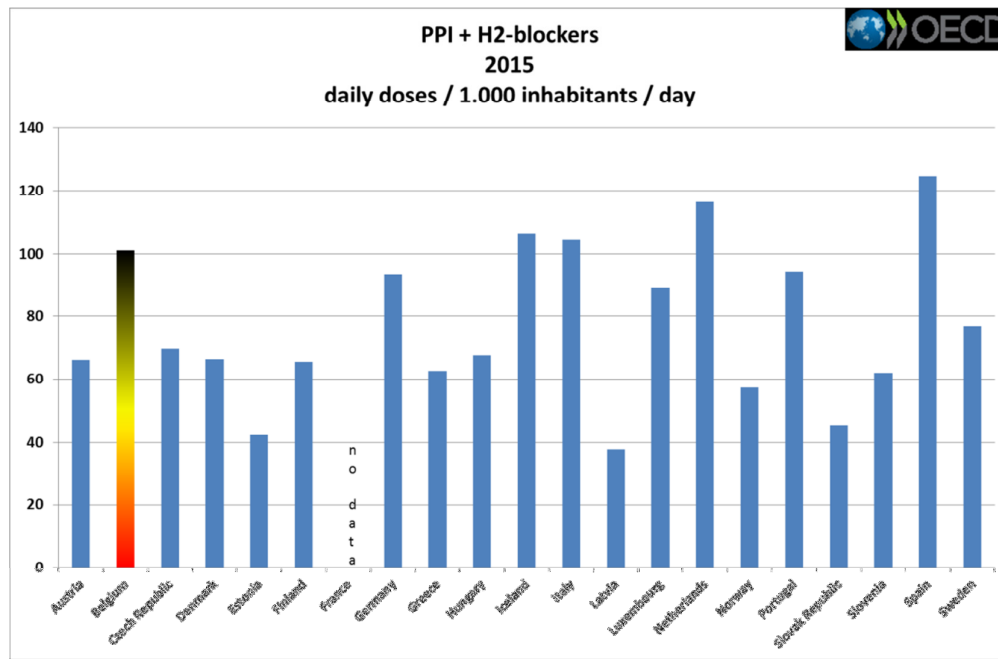
Bij het gebruik van laaggedoseerde salicylaten in cardiovasculaire preventie verschilt het co-gebruik van PPI niet erg tussen oudere patiënten versus jongere patiënten: 32 % vs 27 %.

#### f) De laatste hervorming der PPI-terugbetaling dd 1 april 2017

- Een nieuwigheid sinds de hervorming van 1.4.2017 is de introductie van categorie A (géén remgeld) bij 2 groepen patiënten. Het gaat om dezen met Zollinger-Ellison Syndroom en dezen na een mucosa-ablatie voor Barrett-mucosa. Op basis van de eerste raming zullen een 1.000-tal patiënten in 2017 hierbij betrokken zijn.
- De verdwijning van de zeer grote verpakkingen à hoge dosis PPI was een andere maatregel. Er blijkt in de maanden voor 1.4.2017 een hamstering plaats gevonden te hebben op basis van stijgende verkoopcijfers. Na deze datum is, volgens de eerste raming, het volume à dagdoses met 12 % gedaald, in vergelijking met eenzelfde periode in 2016. Dit wordt nader opgevolgd.

## g) OESO

Waar staat het gebruik van PPI in België ten opzichte van deze in Europese landen? Het antwoord op die vraag bieden de statistieken van de OESO (NL: OESO<sup>3</sup>). Het referentiejaar is hier 2015.



De maatstaf voor internationale vergelijking was het gebruik van PPI en H2-receptorblokkers in dagdoses/1.000 inwoners van het land/dag. België heeft een belangrijke consumptie in vergelijking met Duitsland en Oostenrijk bvb. Landen die een hogere consumptie dan België hebben, zijn in stijgende orde: Italië, IJsland, Nederland en, het land met de hoogste consumptie, Spanje.

### Conclusie

De consumptie van PPI in België is belangrijk en, is de laatste decade fors toegenomen. Enkel door een volgehouden prijzenpolitiek is de PPI-factuur voor de gemeenschap betaalbaar gebleven.

<sup>3</sup> Organisatie voor Europese Samenwerking en Ontwikkeling.



## Chiffres sur le remboursement des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Marc Van de Castele, interniste PhD

Dépt. Politique Pharmaceutique INAMI – Dépt. Gastro-Entéro-Hépatologie UZ-KU Leuven

---

Presque toutes les données des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) présentées dans le présent rapport proviennent de la base de données Pharmanet, à l'exception de celles qui sont indiquées autrement. La base de données Pharmanet contient les données des spécialités pharmaceutiques remboursées en officine publique. Le montant annuel des IPP utilisés à l'hôpital s'élève à 1,4 millions €. Il n'est pas repris dans les calculs en officine publique.

La base de données Pharmanet est anonymisée. Lorsque des nombres de patients sont fournis, il s'agit de patients uniques (anonymisés). Il s'agit de patients qui, au cours d'une année calendrier, ont reçu au moins 1 conditionnement en officine publique dans le pays. Il n'y a pas de doubles comptages du nombre de patients.

### a) Utilisation des IPP dans et en dehors de l'assurance-maladie

Dans cette partie, l'utilisation des IPP remboursés (via Pharmanet) et non-remboursés est donnée. Pour les données hors assurance-maladie, la source IMS des officines publiques du pays a été consultée. L'année de référence était 2017.

Les chiffres concernent différentes classes d'antiulcéreux et d'antiacides. Pour les IPP remboursés, le chiffre d'affaire a été utilisé. Il est constitué du montant payé par l'INAMI et des quotes-parts payées par les patients. Parmi les IPP non-remboursés, on trouve entre autres les IPP dits 'over-the-counter'.

Code ATC <sup>1</sup>	Classe de médicaments	Hors assurance-maladie		Dans l'assurance-maladie	
		Chiffres d'affaires (millions €)	Nombre de conditionnements	Chiffres d'affaires (millions €)	Nombre de conditionnements
A02A	Antiacides	9,7	995.289	-	-
A02BA	Antihistaminiques H2	1,0	118.335	5,8	551.253
A02BB	Prostaglandines	0,1	2.092	0,0	5
A02BC	Inhibiteurs de la pompe à protons	5,6	537.682	138,1	5.376.254
A02BD	Associations pour l'éradication d' <i>Helicobacter Pylori</i>	0,2	2.713	-	-
<b>total</b>		<b>16,6</b>	<b>1.656.131</b>	<b>143,9</b>	<b>5.927.512</b>

---

<sup>1</sup> ATC Anatomical Therapeutic Chemical. Ceci est le nom d'une classification de médicaments selon l'Organisation Mondiale de la Santé.

Il existe une consommation non négligeable des IPP en dehors de l'assurance-maladie. Cette consommation « over-the-counter » est de l'ordre de 1/25 en coût et de 1/5 en volume, par rapport au volume des IPP dans l'assurance-maladie.

#### b) Nombres de patients avec un IPP

Le Tableau suivant reprend les nombres de patients avec un IPP, ainsi que le volume de consommation exprimé en doses journalières ou DDD (Defined Daily Dose) selon l'OMS<sup>2</sup>, et les dépenses INAMI.

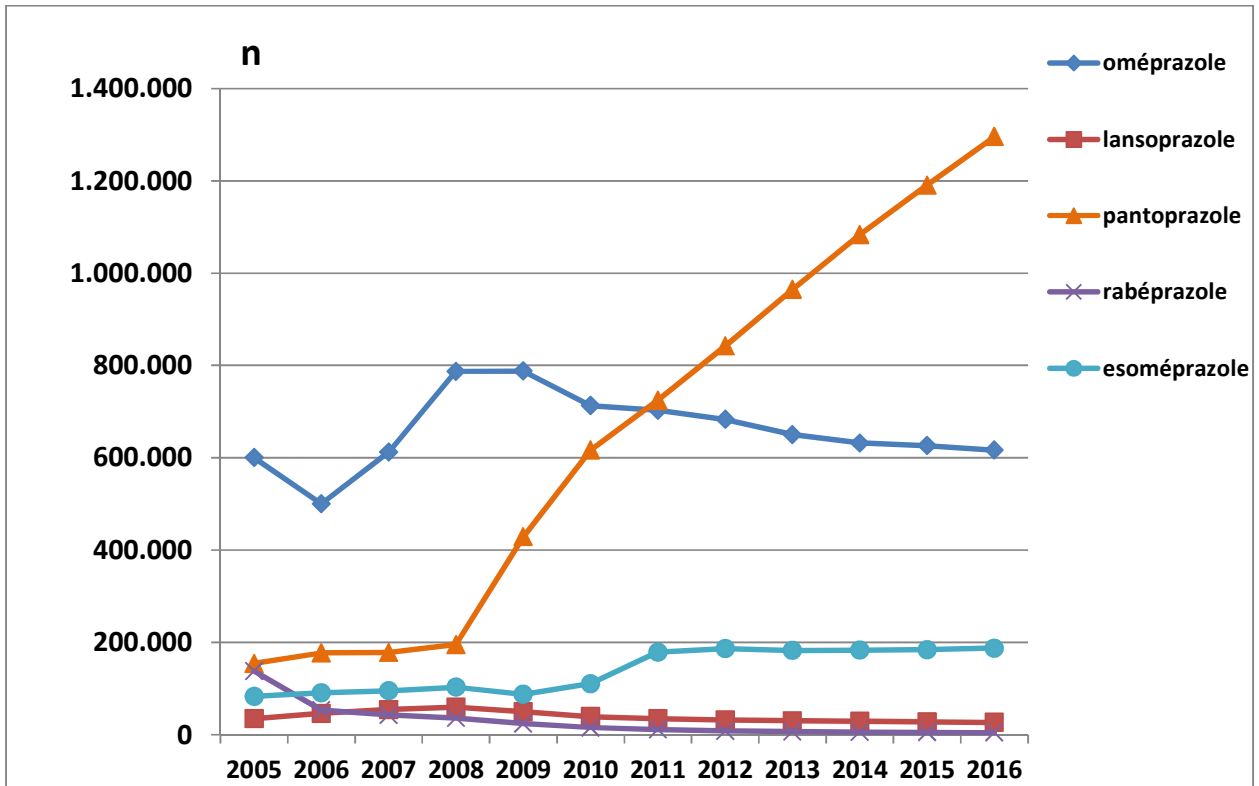
Année IPP	Nombre de patients (n)	Volume (million de doses journalières)	Coût INAMI (millions €)
2004	Non compté	142	134
2005	900.530	143	120
2006	781.539	133	106
2007	893.462	161	112
2008	1.079.033	210	134
2009	1.220.188	246	128
2010	1.355.041	270	110
2011	1.509.517	293	109
2012	1.610.833	315	100
2013	1.699.792	335	92
2014	1.798.542	355	94
2015	1.898.046	379	98
2016	1.993.652	418	106
2017	Nombre incomplet	Nombre incomplet	Nombre incomplet

Au cours du temps, le nombre de patients sous IPP a progressivement doublé, pour arriver aujourd'hui à 20 % de la population belge. La consommation telle qu'exprimée en doses journalières a triplé dans la même période. Ces dernières années, toutes les molécules sont devenues remboursables sans attestation Bf. Ceci explique l'augmentation importante du volume des IPP vendus.

Les coûts pour les IPP n'ont pas augmenté davantage depuis 2004. Au contraire, suite à des baisses de prix répétitives et à une consommation poussée des génériques, la facture des coûts des IPP a pu être tenue inférieure à 100 millions € par an. La dernière réforme du remboursement des IPP (1.4.2017) a été initiée à cause d'une augmentation des coûts annuels au-delà de 100 millions € par an. Cette dernière réforme a résulté en une suppression du remboursement des IPP à dosages très élevés et/ou en très grands conditionnements.

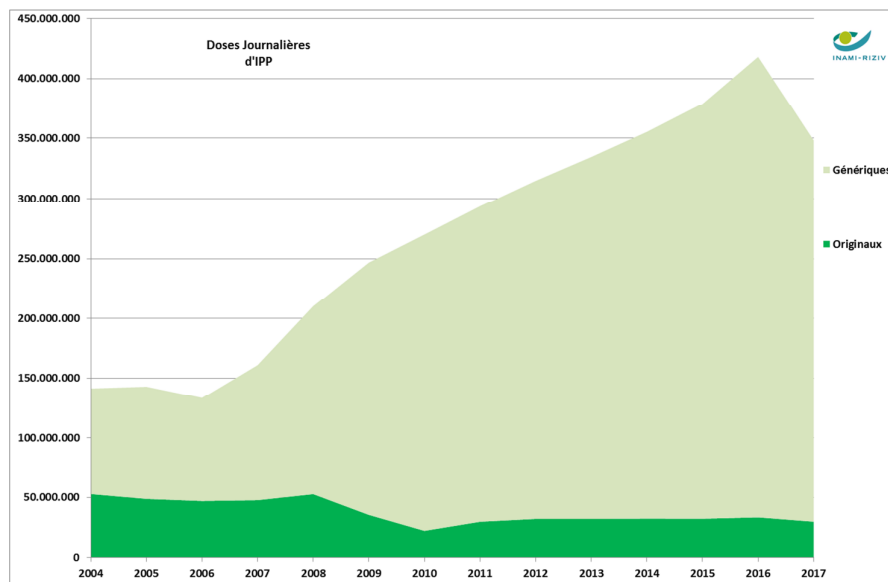
L'évolution du nombre de patients par molécule IPP les dernières années est la suivante:

<sup>2</sup> L'OMS a déterminé la dose journalière en tant qu'unité de calcul de volume: pour oméprazole 20 mg; pantoprazole 40 mg; lansoprazole 30 mg; rabeprazole 20 mg; esoméprazole 30 mg. Les unités de calcul ainsi établies permettent de calculer des volumes de consommation indépendamment de la taille du conditionnement ou du dosage ou du prix. Elles permettent une comparaison internationale.



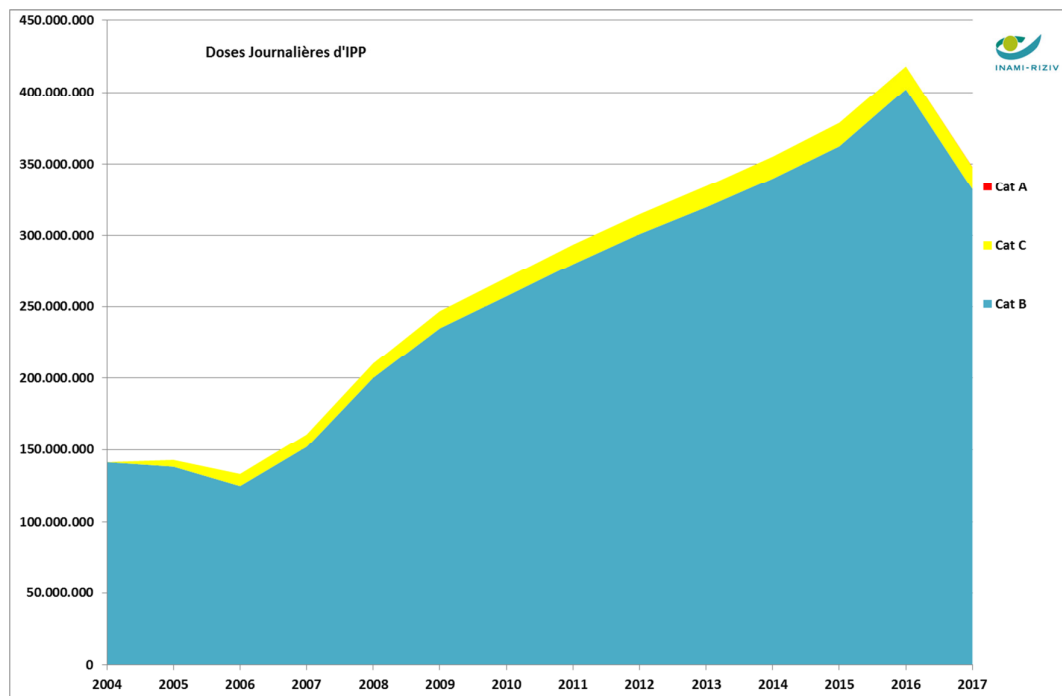
Entre 2000 et 2010, l'oméprazole était la molécule la plus utilisée en Belgique, en nombres de patients. L'année 2011 était une année de changement d'ordre. Depuis lors le pantoprazole est la molécule la plus utilisée.

L'utilisation croissante de génériques d'IPP est donnée dans le graphique ci-dessous:



### c) PPI remboursables en catégorie A – catégorie B – catégorie C

La graphique suivante nous montre que les IPP remboursés en catégorie B sont les plus utilisés. Les petites boîtes et les petits dosages d'IPP, remboursables en catégorie C, sont une minorité. On observe que l'utilisation en catégorie A depuis le 1.4.2017, mentionnée plus loin dans le texte sous le §f, reste très limitée jusqu'à présent.



### d) Utilisation à courte durée et à longue durée d'un IPP

La répartition du nombre de patients selon la durée de traitement d'un IPP a été effectuée d'une façon plutôt arbitraire. Les tranches choisies pour une année calendrier sont les suivantes : < 100 doses journalières; entre 100 et 199 doses journalières; entre 200 et 365 doses journalières; plus de 365 doses journalières. Dans le dernier groupe se retrouvent sans aucun doute les patients qui prennent des IPP à haute dose tout au long de l'année.

Il est clair que les patients qui initient leur traitement d'IPP à la fin de l'année calendrier se retrouvent dans la première tranche. De même pour les patients qui prennent un IPP d'une façon continue mais l'arrêtent en début de l'année (ou décèdent).

Une répartition supplémentaire est de faire la distinction entre ceux qui sont plus jeunes que 65 ans et ceux qui ont 65 ans ou plus.

L'année de référence est 2017.

Molécules & doses journalières par an	< 65 ans (n)				≥ 65 ans (n)			
	<100	100-199	200-365	> 365	<100	100-199	200-365	> 365
oméprazole	189.086	72.735	59.710	61.432	49.419	38.081	63.238	73.058
lansoprazole	4.851	2.573	2.857	2.399	3.360	3.158	3.533	2.807
pantoprazole	398.913	168.523	143.840	51.781	157.203	149.715	169.895	56.130
rabéprazole	1.223	421	136	18	919	862	199	25
esomeprazole	51.185	27.995	23.699	9.943	21.029	21.287	23.832	9.055
<b>Au moins 1 IPP</b>	<b>572.707</b>	<b>254.758</b>	<b>230.277</b>	<b>132.643</b>	<b>194.509</b>	<b>196.344</b>	<b>258.853</b>	<b>147.785</b>

Remarque sur le terme 'Au moins 1 IPP' dans le Tableau ci-dessus. Lorsqu'un patient a pris au cours de 2017 un traitement par oméprazole et puis du pantoprazole, il est pris dans 'Au moins 1 IPP' comme un seul patient et non comme 2 patients.

Des centaines de milliers de patients prennent des IPP d'une façon continue toute l'année. Ce phénomène est observé surtout chez les personnes les plus âgées.

#### e) Co-prise de médicaments

Pour des raisons de brièveté, le choix de la co-prise se limite aux médicaments suivants: les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et les salicylates à faible dosage en prévention cardiovasculaire (SAL). Une consommation minimale de 100 doses journalières par an a été choisie pour identifier les patients concernés. L'année de référence est 2017.

Tranches d'âge de patients sous AINS	Nombres de patients avec ≥ 100 doses journalières d'AINS par an	Nombres de ceux prenant ≥ 100 doses journalières d'IPP par an	Exprimés en %
< 65 ans	170.239	50.623	30 %
≥ 65 ans	104.981	40.794	39 %

Chez les patients âgés qui prennent un AINS, il y en a peu qui prennent un IPP dans la prévention du risque d'ulcère ou d'ulcération. Leur nombre s'élève à 39 %. Ce pourcentage n'est pas vraiment différent du pourcentage de 30 % du groupe des patients moins âgés.

Tranches d'âge de patients sous SAL	Nombres de patients avec ≥ 100 doses journalières de SAL par an	Nombres de ceux prenant ≥ 100 doses journalières d'IPP par an	Exprimés en %
< 65 ans	286.741	76.236	27 %
≥ 65 ans	673.945	217.150	32 %

En cas d'utilisation de SAL en prévention cardiovasculaire, la co-prise d'un IPP était de 32 % chez les patients plus âgés. Ce pourcentage s'approche du 27 % observé chez les patients moins âgés.

**f) La dernière réforme du remboursement des IPP du 1 avril 2017**

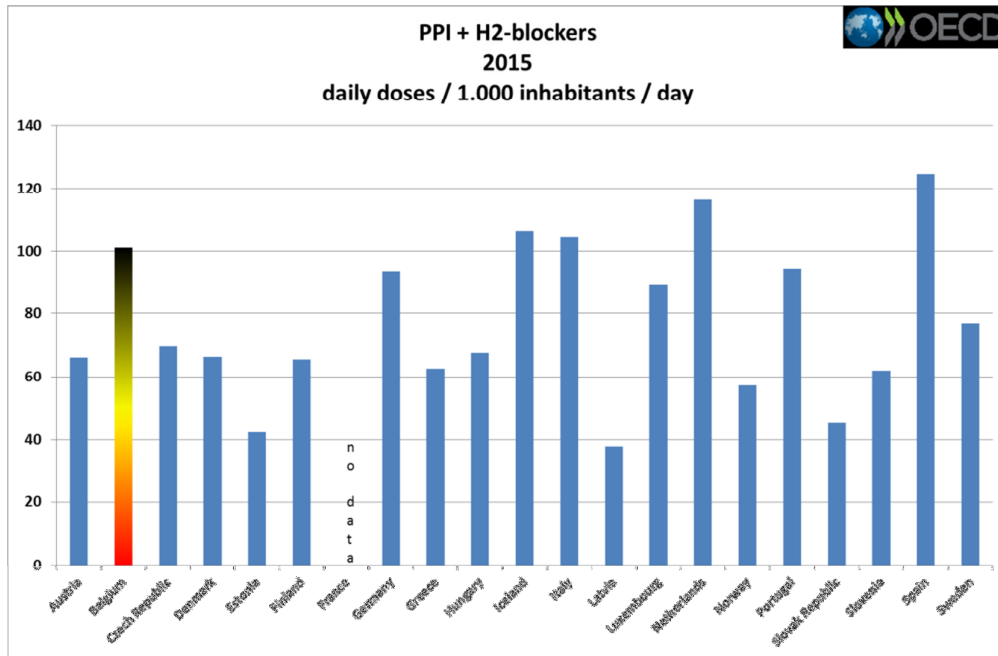
- Depuis le 1.4.2017, des IPP sont remboursés en catégorie A, ce qui signifie sans quote-part pour le patient. Les patients qui en bénéficient sont ceux ayant un syndrome de Zollinger-Ellison et ceux qui ont subi une ablation de la muqueuse gastro-oesophagienne pour une maladie de Barrett. Sur base des premières estimations, le nombre de patients concernés serait de 1.000 en 2017.
- Depuis cette date, les conditionnements d'IPP de grande taille et/ou de grand dosage ne sont plus remboursés. Avant le 1.4.2017, il est probable que des patients ont fait une réserve d'IPP, en se basant sur une hausse de ventes. Depuis lors, selon les premières estimations, la consommation des IPP a diminué de 12 % en termes de doses journalières, par rapport à la même période l'année précédente. Ceci nécessite une confirmation.

**g) OCDE**

Pour répondre à la question de la consommation belge des IPP par rapport aux pays européens, les statistiques de l'OECD (en français OCDE<sup>3</sup>) donnent la réponse suivante. L'année de référence pour la comparaison internationale est 2015.

---

<sup>3</sup> Organisation de Coopération et de Développement Economique



La comparaison se fait sur base de la consommation des IPP et des antihistaminiques H2 exprimés en doses journalières, par 1.000 habitants du pays. La Belgique présente une consommation plus élevée par rapport aux autres comme l'Allemagne et l'Autriche. Les pays qui ont une utilisation plus importante que la Belgique, sont par ordre croissant : l'Italie, l'Islande, les Pays-Bas et le pays en tête de la consommation, l'Espagne.

### En conclusion

La consommation des IPP en Belgique est importante. Elle a augmenté ces dernières années. Une politique continue de contrôle des prix des IPP a freiné l'augmentation de la facture pour la collectivité.





# Reflux gastro-oesophagien



## Gastro-oesofageale reflux

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige  
Prof. Hubert Louis, ULB



## **Réunion de consensus**

### **L'usage rationnel des Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en cas de pathologie gastro-œsophagienne non ulcéreuse (ulcère gastroduodéal exclu)**

#### **Le reflux gastro-œsophagien**

Professeur Hubert Louis

Responsable de l'Unité des maladies fonctionnelles digestives

Service de Gastroentérologie, d'Hépatopancréatologie et d'Oncologie digestive

Cliniques Universitaires de Bruxelles, Hôpital Erasme

808 route de Lennik, 1070 Bruxelles

Maître de Conférences, Université Libre de Bruxelles

## 1. Introduction

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est défini lorsque le reflux du contenu de l'estomac provoque des symptômes désagréables et /ou des complications. Il s'agit d'une pathologie très fréquente, responsable des symptômes les plus connus que sont le pyrosis et les régurgitations, et de lésions caractérisées principalement par l'œsophagite de reflux (1). Avec l'accès plus aisé à la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), la prescription et l'usage de ceux-ci ont augmenté, échappant en partie au contrôle médical. La population de patients vus par les médecins avec un diagnostic de reflux s'est ainsi modifiée au cours du temps. Parmi les patients qui consultent pour des plaintes attribuées au RGO, beaucoup ont déjà essayé un IPP au moins pendant une période limitée, s'ils ne sont pas toujours sous médication.

On remarquera ainsi que :

- l'accès plus facile aux IPP a élargi le spectre des indications, les patients prenant ces médicaments pour des plaintes diverses qui n'ont pas toujours un lien avec une pathologie médiée par l'acide. Les indications pour plaintes dites atypiques ou extra-œsophagiennes attribuées par le patient ou son médecin au RGO se sont multipliées, or l'on sait que ces symptômes dit atypiques répondent moins bien voire pas du tout au traitement par IPP (« reflux réfractaire ») (2,3). Se pose alors les questions de la raison de cet échec : les médicaments parviennent-ils à contrôler le reflux, existe-t-il un reflux anormal responsable des symptômes ?
- les endoscopies réalisées pour évaluer un éventuel RGO le sont souvent alors que le patient est traité par un IPP ou qu'il en a pris dans les semaines qui précèdent. La majorité des patients ne présentent pas (ou plus) d'œsophagite de reflux, les œsophagites sévères sont rares.

Enfin, au cours des dernières années est apparue la notion de surprescription, concernant bon nombre de patients qui continuent à prendre un médicament antisécrétoire au long cours sans avoir essayé de l'arrêter, et sans même parfois connaître la raison de cette prescription au long cours.

## 2. Questions : reflux gastro-œsophagien

### 2.1 Quand et comment faut-il investiguer (gastroscopie, pH-métrie,...) ?

Les tests devraient être limités et réalisés pour établir un diagnostic de RGO lorsqu'il y a un doute, pour guider le traitement et pour protéger le patient de complications ou d'un cancer.

#### 2.1.1 L'endoscopie

L'endoscopie digestive haute, ou oesogastroduodénoscopie demeure l'examen le plus utile pour diagnostiquer les complications du RGO telles les œsophagites, l'œsophage de Barrett, la sténose peptique et l'adénocarcinome de l'œsophage (4).

Elle permet aussi de faire le diagnostic différentiel avec une autre pathologie qui donnerait des symptômes identiques ou chez un patient présentant des symptômes résistant à la prise d'IPP, telle par exemple une œsophagite à éosinophiles. Elle est indiquée en présence de symptômes ou de signes d'alarme (amaigrissement, apparition d'une anémie, dysphagie, hématurie, méléna) ainsi que chez des patients âgés avec risque de complications.

Cependant, l'endoscopie est peu sensible pour diagnostiquer un RGO, la plupart des patients présentant un reflux non érosif et pas d'œsophagite (5,6). Une revue systématique a en effet montré que la sensibilité du pyrosis et des régurgitations pour la présence d'une œsophagite est de 30 à 76%, et que leur spécificité varie de 62 à 96%. Une œsophagite de reflux n'est observée que chez 30% des patients naïfs de traitement antisécrétoire, et dans moins de 10%

des cas lors d'un usage d'IPP (5). La plupart des œsophagites détectées sont de bas grade (en particulier A, selon la classification de Los Angeles), et leur spécificité pour le reflux n'est pas parfaite, une œsophagite de bas grade étant observée chez 5-8% des contrôles asymptomatiques (6). Il existe aussi une grande variabilité inter-observateur pour la description des œsophagites.

Un œsophage de Barrett est observé chez 5 à 15 % des patients souffrant de reflux chronique, mais n'est confirmé par l'histologie que dans 50 % des cas.

L'endoscopie permet par ailleurs de démontrer des anomalies associées au reflux telles la hernie hiatale, et d'investiguer l'estomac et le duodénum chez des patients avec des plaintes dyspeptiques associées.

Enfin, l'endoscopie est utile pour identifier les patients qui nécessiteront un traitement d'entretien à long terme (œsophagites sévères, œsophage de Barrett).

L'endoscopie est donc un examen important, mais a une faible sensibilité pour diagnostiquer un RGO. Idéalement, elle devrait être réalisée avant l'instauration d'un traitement antisécrétoire, ou 1 mois après l'arrêt de celui-ci.

En résumé, l'endoscopie est indiquée :

- en cas de symptômes d'alarme associés
- en cas de symptômes de RGO récidivant fréquemment, en particulier chez les patients âgés de plus de 50 ans
- en cas d'échec d'un traitement empirique par IPP
- pour le dépistage des patients à risque de complications (patients âgés, patients à risque de développer un œsophage de Barrett : patients de sexe masculin âgés de 50 ans ou plus, obèses, avec une histoire de RGO)

Avant 50 ans, en présence de symptômes typiques et s'il n'existe pas de symptôme ou de signe d'alarme, aucun examen complémentaire n'est nécessaire avant la mise en route d'un traitement empirique.

Répéter l'endoscopie dans le suivi du patient n'est la plupart du temps pas utile, sauf dans les cas suivants :

- œsophage de Barrett
- apparition de nouveaux symptômes
- œsophagite sévère (grade C ou D selon la classification de Los Angeles) après au moins 8 semaines de traitement par IPP pour exclure un œsophage de Barrett sous-jacent (4)

### **2.1.2 Le monitoring ambulatoire du RGO**

#### **La pH-métrie et la pH-impédancemétrie œsophagienne de 24 h.**

L'évaluation ambulatoire du RGO par pH-métrie permet de quantifier le reflux acide et de confirmer ou d'exclure un reflux acide pathologique. Elle permet aussi d'étudier les relations temporelles entre les symptômes et les épisodes de reflux détectés par l'examen, en utilisant des tests statistiques simples (l'index symptomatique et la probabilité d'association symptomatique). L'examen est réalisé après arrêt du traitement antisécrétoire pendant 7 jours.

La pH-impédancemétrie est actuellement considérée comme l'examen de choix pour étudier le RGO, puisqu'elle permet, en plus de la mesure du reflux acide, l'évaluation du reflux non acide qui peut être responsable de symptômes, en particulier chez un patient sous traitement par IPP. Elle a donc l'avantage de pouvoir être réalisée sous traitement antisécrétoire chez des patients avec un reflux démontré qui continuent à présenter des symptômes sous traitement. Elle se révèle plus sensible que la pH-métrie classique pour identifier une association entre les symptômes et le reflux en cas de symptômes persistants ou résistants aux IPP (6,7).

L'évaluation ambulatoire du RGO par pH-impédancemétrie sera réalisée après arrêt du traitement antisécrétoire pendant au moins 7 jours s'il existe un doute quant à l'existence d'un reflux anormal (endoscopie s'étant précédemment révélée normale ou ayant montré une œsophagite de reflux de bas grade) (6,7). Pour une minorité de ces patients, le monitoring du reflux permettra d'objectiver une RGO pathologique et une association entre les symptômes et le reflux.

Il est recommandé de réaliser le monitoring sous traitement antisécrétoire par IPP double dose chez les patients ayant un RGO prouvé (œsophagite grade C ou D, œsophage de Barrett) afin d'évaluer la corrélation entre les symptômes et le reflux qui est souvent faiblement acide sous traitement par IPP, et afin d'évaluer une éventuelle suppression acide inefficace (6,7).

Une évaluation ambulatoire du RGO est utile avant chirurgie antireflux s'il existe un doute quant à l'existence d'un reflux anormal (reflux non érosif, endoscopie normale). C'est le seul examen permettant de tester l'association entre les symptômes et le reflux.

En résumé, un monitoring ambulatoire du reflux est indiqué dans les cas suivants :

- en cas de doute quant à l'existence d'un RGO à l'origine des plaintes (après arrêt des IPP)
- en cas de persistance de symptômes œsophagiens gênants sous traitement antisécrétoire chez des patients avec un RGO démontré (pH-impédancemétrie).
- avant une éventuelle chirurgie antireflux pour avoir une certitude diagnostique en l'absence d'œsophagite.

**2.1.3 La manométrie œsophagienne** a connu un regain d'intérêt avec l'arrivée de la manométrie haute résolution. Elle a un rôle limité dans l'évaluation du RGO et n'est pas recommandée pour en faire le diagnostic. Elle est réalisée en cas d'évaluation préopératoire d'une chirurgie antireflux. Elle permet de diagnostiquer un trouble de la motricité œsophagienne qui contraindiquerait la chirurgie. Elle permet également d'évaluer le sphincter œsophagien inférieur et la présence éventuelle d'une hernie hiatale, et d'évaluer la force des contractions dans l'œsophage. Elle est recommandée pour localiser le SOI en vue du placement d'une sonde de pH-métrie ou de pH-impédancemétrie œsophagienne (4,6).

**2.1.4 La radiologie (transit baryté œso-gastro-duodénal)** n'a pas de place pour diagnostiquer un RGO. Elle fait partie du bilan préopératoire de la chirurgie antireflux (4, 6,7).

## **2.2 Reflux gastro-œsophagien : traitement empirique : quelle est la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP (bénéfice clinique potentiel) versus autres traitements médicamenteux (anti H2, antiacides) et/ou mesures d'hygiène de vie ?**

Ce groupe de patients non investigués présentant du pyrosis et/ou des régurgitations est hétérogène et comprend outre le reflux, d'autres affections telles que la dyspepsie fonctionnelle. Le risque de ne pas diagnostiquer une pathologie organique grave telle un cancer est limité en l'absence de symptômes d'alarme chez un patient jeune. Chez ces patients, proposer un traitement empirique est une option raisonnable (4).

### **2.2.1 Mesures d'hygiène de vie.**

- réduction pondérale pour les patients en surpoids ou qui ont récemment pris du poids (niveau de preuve modéré)
- surélévation de 45° de la tête du lit pour les patients présentant des plaintes nocturnes (régurgitations) (niveau de preuve bas)
- respect d'un intervalle minimal de 3 heures entre le dîner et le coucher (niveau de preuve bas)

Ces mesures font partie de la prise en charge du RGO avant de prescrire un médicament (4). La question du régime et des aliments à éviter est également fréquemment posée par les patients. Les recommandations sont de suivre une diète équilibrée et d'éviter les aliments qui dans l'expérience du patient peuvent induire des symptômes de reflux. Il n'est pas recommandé de donner une liste d'aliments ou de boissons à proscrire, cela nuit à la qualité de vie des patients et n'a pas été démontré efficace (4). Un point important concerne le poids et la prise de poids au cours des derniers mois qui peuvent parfois expliquer la survenue des symptômes, une perte de poids modérée permettant de réduire de 40% le risque de symptômes de reflux dans une étude (8).

## **2.2.2 Traitement médicamenteux**

### **2.2.2.1 Plaintes épisodiques, peu fréquentes, espacées (< 1 x par semaine)**

Les antacides et les anti-H2 ont leur place dans la prise en charge (1 à 3 x par jour). On ne proposera pas d'IPP en première intention vu le caractère peu fréquent des symptômes.

### **2.2.2.2 Symptômes rapprochés (plusieurs fois par semaine)**

Les IPP constituent à ce jour les médicaments plus puissants disponibles sur le marché pour inhiber la sécrétion acide gastrique. Ils ont démontré leur utilité pour traiter et prévenir la récurrence des complications d'un reflux acide pathologique. Leur efficacité est la plus marquée pour la cicatrisation d'une œsophagite, et décroît ensuite progressivement pour le soulagement du pyrosis, des régurgitations puis des manifestations dites atypiques (2). La plupart des études sur les IPP concernent des patients avec œsophagite démontrée, et les IPP ont montré un soulagement symptomatique plus rapide que les anti-H2 ou le placebo, et un meilleur taux de réponse symptomatique.

En cas de symptômes typiques rapprochés de RGO, il est recommandé d'instaurer un traitement empirique par IPP pendant une période courte. Il s'agit d'une approche raisonnable pour confirmer un diagnostic de RGO en cas de symptômes typiques. La sensibilité d'un test empirique aux IPP n'est cependant pas parfaite et sa négativité n'exclut donc pas un reflux (3, 9). Un traitement par IPP à demi-dose ou dose standard sera prescrit pendant 4 à 8 semaines.

En cas de récurrence après arrêt du traitement empirique, un traitement à la demande (le patient ne prend son IPP que pendant les périodes symptomatiques) ou intermittent (4 semaines maximum) peut être proposé.

Les anti-H2 ne sont pas recommandés en prescription prolongée en raison d'une tachyphylaxie.

On se rappellera enfin que dans cette population, une réponse au placebo est fréquente et est observée chez plus de 20 % des patients dans les études cliniques (2).

## **2.3 Reflux gastro-œsophagien avec œsophagite documentée (et stadifiée) : quelle est la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP (bénéfice clinique potentiel) versus autres traitements médicamenteux (anti H2, antiacides) et/ou mesures d'hygiène de vie?**

Rappelons les buts du traitement du RGO :

- le soulagement symptomatique rapide et l'amélioration de la qualité de vie des patients
- obtenir la cicatrisation des lésions dans les œsophagites sévères et la prévention de leur récurrence
- la prévention d'éventuelles complications

Dans les œsophagites par reflux, le traitement antisécrétoire est représenté par les IPP à pleine dose : la supériorité des IPP par rapport aux anti-H2 est démontrée quelle que soit la sévérité de l'œsophagite (4). Les récurrences symptomatiques et endoscopiques d'œsophagite à

l'arrêt du traitement antisécrétoire sont d'autant plus fréquentes que l'œsophagite est plus sévère.

La cicatrisation des œsophagites de bas grade n'est pas un but en soi, il n'est d'ailleurs pas recommandé de s'assurer de leur cicatrisation par la réalisation d'une endoscopie. Il est exceptionnel de voir un patient aggraver le grade de son œsophagite au cours du temps, en l'absence de prise de poids significative.

### **2.3.1 Reflux non érosif**

Les recommandations générales concernant la prise en charge médicamenteuse dans cette indication sont in fine peu différentes que celles concernant un traitement empirique pour le reflux non investigué.

#### **2.3.1.1 Alginates vs IPP**

Une étude randomisée a montré l'absence de différence en termes de soulagement symptomatique entre oméprazole 20 mg/j et alginates de Na 3x/j (10). Remarque : une prise d'IPP par jour plus facile que 3 prises d'antacides. Les antacides peuvent être recommandés en cas de symptômes peu fréquents, un IPP à la dose de 10 à 20 mg en cas de plaintes fréquentes (quotidiennes), récidivant rapidement à l'arrêt.

#### **2.3.1.2 H2RA vs IPP**

Les études montrent un soulagement identique des plaintes de RGO avec les 2 types de médicaments. Remarque : les anti-H2 entraînent une tachyphylaxie en cas d'usage continu, après une semaine, et perdent donc leur efficacité au long cours. Ils sont réservés en cas de plaintes peu fréquentes, à la demande.

#### **2.3.1.3 IPP vs prokinétiques**

Les études sont relativement anciennes, l'usage des prokinétiques a été restreint en raison de la survenue d'arythmies potentiellement fatales (retrait du cisapride, usage sous prescription médicale de la dompéridone, retirée par ailleurs du marché dans d'autres pays). L'usage d'un prokinétique n'est donc pas indiqué dans la prise en charge du RGO, sauf dans certains cas de dyspepsie associée avec plaintes de type dysmotilité (inconfort postprandial) ou dans la gastroparésie.

#### **2.3.1.4. Les IPP**

##### **2.3.1.4.1 Traitement initial :**

Un IPP peut être prescrit à demi-dose ou dose standard pendant 4 semaines. En cas de persistance des symptômes, on prescrira un IPP à dose standard 4 semaines supplémentaires.

##### **2.3.1.4.2 Traitement à la demande**

Un traitement par IPP à la demande ou intermittent à la plus petite dose efficace peut être proposé au patient qui présente des plaintes peu fréquentes.

##### **2.3.1.4.3 Traitement d'entretien**

Un traitement de maintenance par IPP sera proposé en cas de réapparition rapide ou fréquente des plaintes de RGO à l'arrêt du traitement



## **2.3.2 Reflux érosif**

### **2.3.2.1 Traitement initial (de cicatrisation)**

- œsophagite de bas grade (grade A ou B) : IPP à demi-dose ou dose standard pendant 4 semaines. En cas de persistance des symptômes, IPP à dose standard 4 semaines supplémentaires.
- œsophagite sévère (grade C ou D) : traitement à dose standard 8 semaines. Une double dose peut être prescrite en cas de persistance des symptômes ou de non cicatrisation après la phase aiguë. Un contrôle endoscopique est en effet souhaitable pour guider le traitement à long terme et pour exclure la présence d'une métaplasie intestinale de Barrett sous-jacente qui nécessiterait un suivi.

### **2.3.2.2 Traitement à la demande**

Un traitement à la demande ou intermittent à la plus petite dose efficace sera proposé pour les patients présentant une œsophagite de reflux grade A ou B, après interruption du traitement à la fin de la phase aiguë dite de cicatrisation.

### **2.3.2.3 Traitement d'entretien**

Un traitement de maintenance sera proposé :

- en cas de réapparition rapide ou fréquente des plaintes de RGO à l'arrêt du traitement (IPP à la plus petite dose efficace pour soulager les symptômes)
- en cas d'œsophagite sévère (grade C ou D) (dose standard d'IPP)
- en cas d'œsophage de Barrett (dose standard d'IPP)

## **2.3.3 Reflux réfractaire**

En cas de réponse symptomatique partielle à une dose standard d'IPP pendant 4 à 8 semaines, différentes options peuvent être proposées :

- anti-H2 le soir au coucher à la demande en cas de symptômes ponctuels peu fréquents (risque de tachyphylaxie en usage continu)
- antacides à la demande en plus du traitement par IPP
- doubler la dose d'IPP
- changer d'IPP

Les non-répondeurs doivent être réévalués pour le RGO ou une autre pathologie (voir : investigations 2.1) (4). Un monitoring ambulatoire du RGO par pH-impédancemétrie œsophagienne permettra de documenter la persistance d'un reflux acide (10 % des patients) ou faiblement acide (30 à 40% des patients).

En cas de reflux persistant documenté,

- la dose d'IPP peut être augmentée et/ou associée aux antacides.
- Le baclofène (qui agit sur les relaxations transitoires du sphincter œsophagien inférieur) peut dans certains cas être proposé mais est souvent mal toléré.
- Une intervention chirurgicale peut être discutée

## **2.3.4 Chirurgie antireflux**

La chirurgie (fundoplicature selon Nissen par un chirurgien expérimenté) peut être une option au long cours et peut se discuter chez les malades bien sélectionnées:

- bien améliorés par le traitement médical mais qui récidivent dès son arrêt et qui nécessitent un traitement continu au long cours
- qui continuent à être gênés par des régurgitations régulières
- ayant une volumineuse hernie hiatale
- chez qui un reflux anormal a été documenté

Remarques :

- La chirurgie n'est en général pas recommandée chez les patients ne répondant pas aux IPP : dans la majorité des cas les symptômes ne correspondent pas à du reflux.
- Les techniques endoscopiques de traitement du RGO ne sont pas recommandées comme alternative au traitement médical ou chirurgical, elles n'ont pas encore apporté la preuve de leur efficacité par rapport aux IPP ou à la chirurgie (4)

### 3. Références

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006, Aug; 101(8):1900-20.
2. Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, et al. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut.* 2014 Jul; 63 (7):1185-93.
3. Kahrilas PJ, Boeckxstaens G. Failure of reflux inhibitors in clinical trials: bad drugs or wrong patients? *Gut.* 2012; 61 1501-9.
4. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 Mar; 108 (3):308-28.
5. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB *et al.* Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA* 2006 ; 295 : 1566 – 76
6. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018 Feb 3. pii:
7. Vaezi MF, Sifrim D. Assessing old and new diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2018 Jan; 154(2):289-301
8. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 354:2340–8.
9. Dent J, Vakil N, Jones R, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut.* 2010 Jun;59(6):714-21.
10. Chiu CT, Hsu CM, Wang CC, et al. Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013;38: 1054-64.

## Tables de matières

1. Introduction
2. Questions : reflux gastro-œsophagien
  - 2.1 Quand et comment faut-il investiguer (gastroscopie, pH-métrie,...) ?
    - 2.1.1 L'endoscopie
    - 2.1.2 Le monitoring ambulatoire du RGO
    - 2.1.3 La manométrie œsophagienne
    - 2.1.4 La radiologie (transit baryté œso-gastro-duodéal)
  - 2.2 Reflux gastro-œsophagien : traitement empirique : quelle est la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP (bénéfice clinique potentiel) versus autres traitements médicamenteux (anti H2, antiacides) et/ou mesures d'hygiène de vie ?
    - 2.2.1 Mesures d'hygiène de vie.
    - 2.2.2 Traitement médicamenteux
    - 2.2.3 Plaintes épisodiques, peu fréquentes, espacées (< 1 x par semaine)
    - 2.2.4 Symptômes rapprochés (plusieurs fois par semaine)
  - 2.3 Reflux gastro-œsophagien avec œsophagite documentée (et stadifiée) : quelle est la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP (bénéfice clinique potentiel) versus autres traitements médicamenteux (anti H2, antiacides) et/ou mesures d'hygiène de vie ?
    - 2.3.1 Reflux non érosif
      - 2.3.1.1 Alginates vs IPP
      - 2.3.1.2 H2RA vs IPP
      - 2.3.1.3 IPP vs prokinétiques
      - 2.3.1.4. Les IPP
        - 2.3.1.4.1 Traitement initial :
        - 2.3.1.4.2 Traitement à la demande
        - 2.3.1.4.3 Traitement d'entretien
    - 2.3.2 Reflux érosif
      - 2.3.2.1** Traitement initial (de cicatrisation)
      - 2.3.2.2** Traitement à la demande
      - 2.3.2.3** Traitement d'entretien
    - 2.3.3** Reflux réfractaire
    - 2.3.4** Chirurgie antireflux
3. Références

Dyspepsie (met uitzondering van symptomen van gastro-oesofageale reflux)



Dyspepsie (hors symptômes de reflux gastro-œsophagien)

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert  
Dr. Sébastien Kindt, Maria Middelaers Gent



# **Diagnostische en therapeutische benadering van dyspepsie.**

Dr. Sébastien Kindt, MD, PhD

Digestief Centrum

AZ Maria Middelaes Gent

## Inhoudstafel

1. Definities en implicaties.
  - 1.1. Dyspepsie en functionele dyspepsie.
  - 1.2. Implicaties.
    - 1.2.1. Evolutie van de definitie.
    - 1.2.2. Symptoom gebaseerde definitie.
2. Diagnostische benadering.
  - 2.1. Inleiding.
  - 2.2. Biochemie, echografie van het abdomen en gastroscopie.
  - 2.3. Eradicatie van H pylori.
  - 2.4. Maaglediging.
  - 2.5. pH-impedantiemeting.
  - 2.6. Duodenogastrische (gal)reflux.
  - 2.7. Onderzoekstechnieken in tertiaire centra.
3. Therapeutische benadering.
  - 3.1. Inleiding.
  - 3.2. Leefstijladviezen.
  - 3.3. PPI.
  - 3.4. PPI vs. H2RA.
  - 3.5. PPI vs. prokinetica.
  - 3.6. Antidepressiva.
    - 3.6.1. Tricyclische antidepressiva.
    - 3.6.2. Mirtazapine.
  - 3.7. Subgroep gebaseerde therapie.
  - 3.8. Andere therapieën.
4. Samenvatting en conclusie.
5. Referenties.
6. Figuren.



## 1. Definities en implicaties.

### 1.1. Dyspepsie en functionele dyspepsie.

Vooraleer in te gaan op de rol van PPI in de behandeling van dyspepsie en meer algemeen op de rol van diagnostiek en therapie van dyspepsie, dient dit te worden gedefinieerd. Enerzijds kan het verwijzen naar een symptoom, anderzijds kan het verwijzen naar de specifieke diagnose functionele dyspepsie. Het symptoom dyspepsie verwijst naar klachten gerelateerd aan een aandoening van de bovenste maag-darmtractus. Het kan bijgevolg door patiënten ervaren worden bij heel diverse aandoeningen zoals gastro-oesofageale reflux, infectie met *H pylori*, maagulcera, infecties, medicamenteuze neveneffecten, maagledigingsstoornissen, leverpathologie, coeliakie, IBD... (1). Niet-geïncubeerde dyspepsie omvat dus patiënten met heel diverse etiologieën die aan de basis liggen van hun klachten. Het is geenszins een diagnose op zich, maar de term beschrijft een groep patiënten die het symptoom dyspepsie als gemeenschappelijke klacht hebben. Niet-geïncubeerde dyspepsie betekent niet dat de klachten een oorsprong vinden in de gastroduodenale regio.

Wordt er door aanvullend onderzoek (zie verder) geen duidelijke verklaring gevonden voor de klachten van dyspepsie, en bestaan de klachten al geruime tijd in afwezigheid van alarmsymptomen, wordt de diagnose van functionele dyspepsie (FD) gesteld. FD behoort tot de groep functionele aandoeningen die toegeschreven worden aan het gastroduodenaal gebied. Het wordt thans gedefinieerd volgens de ROME IV criteria als de aanwezigheid van één van de volgende 4 symptomen die de patiënt als hinderlijk ervaart: postprandiale volheid, vroegtijdig volheidsgevoel, epigastrische pijn, epigastrisch brandend gevoel. Symptomen dienen minstens gedurende 3 maanden aanwezig te zijn met het ontstaan ervan meer dan 6 maanden voor diagnosestelling. Deze symptomen worden niet verklaard door routine onderzoek, waarbij volgens de definitie minstens een endoscopie moet plaatsvinden. Het kan verder onderverdeeld worden in 2 categorieën die kunnen overlappen: "*postprandiaal distress syndroom*" (PDS) (gekenmerkt door klachten die uitgelokt worden door de maaltijd) en epigastrisch pijn syndroom (EPS) (waarbij de klachten niet gerelateerd zijn aan de maaltijd) (2). Bij FD kunnen andere symptomen aanwezig zijn, zoals zuurbranden, maar deze mogen niet op de voorgrond staan. Hoewel deze definitie werd opgesteld met het oog op vergelijkbare groepen voor wetenschappelijke studies, biedt ze ook een zekere houvast in de klinische praktijk voor diagnosestelling en in mindere mate voor therapiekeuze.

De definitie van FD heeft een hele evolutie gekend. De verschillende definities vertonen een aantal gemeenschappelijke kenmerken:

- 1) Klachten in de epigastrische regio.
- 2) Terugkerend karakter van de pijn.
- 3) Langdurig bestaan van de klachten (meer dan 4 weken tot meer dan 3 maanden) (nog niet vereist volgens ROME I).
- 4) Geen verklaring bij gastroscopie.

Deze wijzigingen hadden als doel de patiëntengroep te homogeniseren; dit met het oog op wetenschappelijk onderzoek naar de onderliggende pathofysiologie en om vergelijking tussen therapeutische interventies mogelijk te maken. Naast de ROME definitie hanteert de *AGA working group* een eigen definitie voor FD.

### 1.2. Implicaties.

#### 1.2.1. Evolutie van de definitie.

In de literatuur is de meer afgelijnde definitie van FD met onderverdeling in 2 subgroepen slechts over de loop der jaren tot stand gekomen. Als gevolg hiervan includeren vroegere studies niet noodzakelijk dezelfde patiëntenpopulatie als recentere studies. Resultaten van verschillende studies dienen met de nodige voorzichtigheid te worden vergeleken, ook in geval van meta-analyses.

Zelfs met de huidige definitie volgens de ROME IV criteria kunnen patiënten met gastro-oesofageale reflux waarbij pyrosis niet als voornaamste klacht op de voorgrond treedt ingedeeld worden bij FD. Dit heeft ongetwijfeld een invloed op de respons op therapie, onder andere bij gebruik van H2RA of PPI. De therapeutische respons op deze medicatie zal des te groter zijn naarmate de proportie patiënten met gastro-oesofageale reflux in de desbetreffende studie groter is. Door pyrosis of regurgitatie als exclusiecriteria te hanteren wordt getracht om deze bias te beperken.

### 1.2.2. Symptoom gebaseerde definitie.

In tegenstelling tot andere gastro-intestinale aandoeningen zijn de definities van functionele maagdarmaandoeningen gebaseerd op gemeenschappelijk klachten en afwezigheid van aantoonbare oorzaken bij routine onderzoek. Er is geen gemeenschappelijke pathofysiologie of etiologie die gelden voor alle patiënten met FD. Zo heeft onderzoek aangetoond dat er bij FD sprake kan zijn van gestoorde accommodatie, gastroparese, hypersensitiviteit. Recentere studies richten zich op een mogelijk rol van laaggradige duodenale inflammatie, verlies van duodenale mucosale integriteit, gestoorde myoelectrische activiteit of zelfs een combinatie van deze factoren.

Sinds ROME III wordt FD in 2 subgroepen onderverdeeld. Dit onderscheid komt voort uit de hypothese dat het effect van een medicamenteuze interventie meer uitgesproken kan zijn binnen één enkele subgroep. Desondanks heeft onderzoek geen overtuigend verschil aangetoond in de onderliggende pathofysiologie tussen beide subgroepen (3). Daarenboven gaat de verbetering van de pathofysiologie niet altijd hand in hand met een vermindering van de klachten.

Deze symptoom-gebaseerde definitie heeft als gevolg dat er een belangrijke overlap bestaat tussen de verschillende functionele maagdarmaandoeningen. Het is conceptueel verkeerd om een diagnose van functionele maagdarmaandoening als een wel afgebakende diagnose te beschouwen. Veeleer betreft het een continuüm waarbij de dominante klacht bepaalt welke naam voor het geheel van klachten wordt gekozen. Zo beantwoordt een proportie van de patiënten met FD aan de criteria voor IBS, gastroparese of zelfs functionele pyrosis (4).

## 2. Diagnostische benadering.

### 2.1. Inleiding.

Vertrekkend van dyspepsie als symptoom en rekening houdend met de leeftijd van de patiënt laten een grondige anamnese (met inbegrip van medicatie zoals NSAIDs) en klinisch onderzoek toe in te schatten of er meteen verder onderzoek nodig is. Aanwezigheid van alarmsymptomen zoals melena, gewichtsverlies, (bloed)braken, het gebruik van NSAIDs of een leeftijd van meer dan 50 jaar vraagt om vroegtijdig over te gaan tot aanvullend onderzoek. In het andere geval kan proeftherapie worden overwogen.

Wanneer deze faalt, is verder onderzoek aan te bevelen. Volgens de definitie van FD zelf wordt minstens een gastroscopie aanbevolen. Omwille van de grote verscheidenheid aan mogelijke oorzaken zal het klinisch bilan vaak worden aangevuld met biochemie (met inbegrip van PBO, nierfunctie met elektrolyten, levertesten, inflammatoire parameters), een echografie van het abdomen en een gastroscopie. Tijdens gastroscopie kunnen maagbiopten en duodenale biopten worden genomen om enerzijds *Helicobacter pylori* (HP) en anderzijds coeliakie of Giardiasis uit te sluiten, aangezien deze aandoeningen zich ook door dyspepsie kunnen manifesteren. Naast deze technische prestaties worden in het kader van wetenschappelijk onderzoek nog andere instrumenten gehanteerd.

## 2.2. Biochemie, echografie van het abdomen en gastroscopie.

Bloedanalyse en echografie van het abdomen zijn er op gericht om een onderliggend, al dan niet levensbedreigend, metabool of anatomisch probleem uit te sluiten, waarvoor een op evidentie gebaseerde behandeling is aangewezen.

Volgend op de definitie kan de diagnose van FD pas worden gesteld zo een gastroscopie geen bijzonderheden heeft aangetoond. Zijn er afwijkingen, dan dringt een andere diagnose zich op, b.v. maagulcus of gastro-oesofageale reflux. Blijkt na adequate therapie dat deze afwijkingen genezen zijn, maar de klacht dyspepsie blijft bestaan, kan de diagnose van FD opnieuw in overweging worden genomen. Een gastroscopie laat tenslotte ook toe om maagbipten te nemen en te testen op H pylori. Duodenale bipten kunnen in bepaalde gevallen ook leiden tot een andere diagnose, zoals coeliakie of Giardia. De kost-efficiëntie van dit laatste werd niet aangetoond door onderzoek.

## 2.3. Eradicatie van H pylori.

Hoewel eradicatie van HP niet behoort tot het onderwerp van deze tekst, verdient de plaats ervan bij dyspepsie enige verduidelijking. In de literatuur wordt aanbevolen om patiënten met dyspepsie te testen op aanwezigheid van HP en indien aanwezig om eradicatie na te streven. Dit kan op verschillende manieren gebeuren: maagbipten, H pylori serologie, H pylori antigen in feces, ureumademtest, .... Er is geen studie die aantoont dat bij FD de ene test te verkiezen valt boven een andere. De "test-and-treat" strategie is gebaseerd op het feit dat HP infectie enerzijds met dyspepsieklachten kan gepaard gaan, maar anderzijds ook een bewezen risico inhoudt op atrofische gastritis en het ontwikkelen van maagkanker. Meerdere studies hebben gewezen op de kost-efficiëntie van deze aanpak (5).

Echter deze resultaten hangen nauw samen met de prevalentie van HP in de bestudeerde bevolking (23% - 100% volgens de review van Gisbert). Algemeen is de prevalentie van HP infectie lager in België (ongeveer 11%) (6), met uitzondering van sommige bevolkingsgroepen, in het bijzonder bij migranten uit ontwikkelingslanden, die een hogere prevalentie aan HP infectie vertonen (7), en personen met een lagere socio-economische status. Daarnaast leidt succesvolle eradicatie van HP slechts in een minderheid van de gevallen tot resolutie van de dyspepsie met een NNT van 14. Bijgevolg is de meerwaarde van de "test-and-treat" strategie in België vermoedelijk lager. Desondanks verdient de "test-and-treat" strategie omwille van het preventief voordeel (vermijden van HP gerelateerde gastritis) ook in België te worden verdedigd.

## 2.4. Maaglediging.

Ongeveer 30% van de patiënten met FD vertoont gastroparese. FD en gastroparese hebben gemeenschappelijke symptomen zoals vroegtijdige verzadiging, volheidsgevoel en nausea. Maaglediging kan op verschillende manieren gemeten worden. Scintigrafie wordt vaak aanzien als de gouden standaard, maar  $^{14}\text{C}$  of  $^{13}\text{C}$  ademtest, echografie en zelfs NMR werden intussen gevalideerd. Desondanks kennen de verschillende technieken een lage graad van onderlinge overeenkomst wanneer ze met elkaar worden vergeleken. Bovendien dienen extrapolaties van effecten op maaglediging naar de klinisch waarde omzichtig te gebeuren. Een verbetering van de maaglediging vertaalt zich niet noodzakelijk in een vermindering van de klachten. Hierdoor komt het concept gastroparese en de betekenis ervan bij FD meer en meer onder druk te staan (8).

## 2.5. pH/impedantiemeting.

Het feit dat een proportie van patiënten met FD ook pyrosis vertoont, wordt soms aangehaald om reflux verder objectief uit te sluiten. In een studie in NERD patiënten werden de studiegroep aan de hand van het resultaat van pH/impedantiemeting verder onderverdeeld. Bij afwezigheid van pathologische zure reflux en afwezigheid van een positieve symptoom-probabiliteit-associatie werden de patiënten gecategoriseerd als functionele pyrosis. Deze groep vertoonde ook vaker

postprandiaal volheidsgevoel, vroege verzadiging en nausea, wat deel uitmaakt van de definitie van FD. (4).

Analoog werd in verschillende studies aangetoond dat zogenaamde PPI-resistente patiënten met gastro-oesofageale reflux vaker voldoen aan criteria voor functionele aandoeningen waaronder FD en IBS, zelfs bij bevestiging van pathologische reflux (9,10). Nogmaals benadrukken deze bevindingen de grote overlap tussen de verschillende functionele aandoeningen onderling. Het is de predominante klacht die de finale diagnose bepaalt terwijl er geen eenduidige onderliggende pathofysiologie of etiologie te definiëren valt.

Het is bijgevolg de vraag of een pH/impedantiemeting is staat is te voorspellen welke patiënten met FD voordeel zullen halen uit een behandeling met PPI. Zelfs bij een positieve symptoom associatie heeft de aanwezigheid van dyspepsie een negatieve invloed op de therapeutische respons. Daarom kan het geenszins worden aanbevolen om bij een diagnose van FD systematisch een pH/impedantie uit te voeren om het voorschrijven of stoppen van PPI te verantwoorden.

#### 2.6. Duodenogastrische (gal)reflux.

Galzouten hebben een nefaste invloed op de maagmucosa en worden betrokken bij het ontwikkelen van gastritis en intestinale metaplasie. Duodenogastrische reflux wordt vooral beschreven na cholecystectomie, maar komt ook vaker voor bij FD in vergelijking met gezonde vrijwilligers (11). In tegenstelling tot de overige pathofysiologische mechanismen blijft onderzoek naar de rol van duodenogastrische reflux in FD beperkt, hoofdzakelijk door het gebrek aan een meetinstrument voor de betrouwbare registratie van de diurne variatie van galvocht, onder andere in aanwezigheid van voeding. Bilitic meting werd toegepast om duodenogastrische galreflux te bestuderen, maar werd vooral aangewend bij gastro-oesofagale reflux. Analyse van antrale aspiraten werd ook gebruikt.

#### 2.7. Onderzoekstechnieken in tertiaire centra.

In tertiaire centra kan bij FD verder onderzoek worden uitgevoerd. Tenzij deze technieken in de toekomst de meest aangewezen behandeling helpen aanduiden, kunnen deze niet buiten onderzoeksdoeleinden worden verantwoord. Veeleer vormen deze onderzoeksmethoden de weerspiegeling van de grote verscheidenheid aan onderliggende pathofysiologische mechanismen die bij FD betrokken kunnen zijn. Enkele van deze methodes worden hier besproken (12).

Bij een maagbarostat wordt een hoog compliant ballon in de maag ingebracht. Het toestel past het volume aan om de vooraf ingestelde druk in de ballon te behouden. Ontspant de maag, zal het volume toenemen, en omgekeerd. Druk en volume worden continu geregistreerd. De testpersoon kan aangeven bij welke druk in de ballon hij deze gewaar wordt of welke druk pijn veroorzaakt. Op deze manier kan de maagsensitiviteit worden bepaald. Door toename van het volume tijdens infusie van vloeibare drinkvoeding te registreren kan de maagaccommodatie worden bepaald. Gebruik van de maagbarostat heeft de inzichten in de fysiologie van de maag verbeterd. Het wordt daarom als gouden standaard voor de bepaling van maagsensitiviteit en -accommodatie beschouwd. Het laat ook toe om de invloed van stressoren, zoals angst, of medicatie op de maagsensitiviteit en de maagaccommodatie te testen. Er zijn daarnaast ook beperkingen. Het is een heel invasieve test. De ballon is sferisch en kan zich geenszins aanpassen aan de vorm van de maag, wat een invloed heeft op de accommodatie. Enkel vloeibare voeding kan toegediend worden, wat een onfysiologische stimulatie is van de maag.

In tegenstelling tot voorgaande methode wordt bij intragastrische drukmeting een manometrische katheter ingebracht in de maag. Er komt geen ballon aan te pas. Deze katheter registreert continu de druk in de maag. Door voeding neemt de intragastrische druk af bij accommodatie van de maag. Deze drukdaling kan vergeleken worden tussen een gezonde populatie en FD patiënten. Ook laat het

toe om het effect van medicatie na te gaan. Echter ook hier dient drinkvoeding te worden gebruikt. Er is geen rechtstreekse registratie van het volume mogelijk.

Bij een nutriënt drink test zal de testpersoon drinkvoeding aan een constant ritme innemen tot maximale verzadiging wordt bereikt. Hierbij zal de testpersoon de intensiteit van symptomen zoals nausea, volheid, opgeblazenheid, ongemak op regelmatige tijdstippen registreren. Deze techniek vereist weinig gereedschap, is goedkoop en goed reproduceerbaar. Effect van medicatie kan worden bestudeerd. Het kan ook gecombineerd worden met de intragastrische drukmeting. Echter er is geen eenvoudige correlatie tussen het gedronken volume bij maximale verzadiging en de gemeten maagaccommodatie tijdens een onderzoek met de barostat. Immers andere fysiologische mechanismen beïnvloeden samen de maximale verzadiging, zoals accommodatie, maaglediging, maagsensitiviteit, samenstelling van de drinkvoeding.

Antroduodenale manometrie laat toe om de myoelektrische activiteit van de maag te bepalen. Hierbij wordt een manometriekatheter opgeschoven tot post-pylorus. De amplitudo van de antroduodenale contracties wordt continu geregistreerd. Hoe deze beïnvloed wordt door de maaltijd kan worden bestudeerd.

De brain-gut axis wordt geacht een belangrijke rol te spelen in FD. Om de betrokken centrale mechanismen te bestuderen wordt gebruik gemaakt van technieken zoals functionele MRI of PET scan. Verschillen in activatie van verschillende hersengebieden tussen gezonde personen en patiënten worden op deze manier in kaart gebracht. Zo werd een belangrijke rol toegewezen aan de frontale cortex, somatosensoriële cortex, de insula, de anterior cingulate cortex, de thalamus, de hippocampus, en de amygdala (13). Medicamenteuze beïnvloeding van deze hersengebieden werd nog niet bestudeerd met deze methodes.

### **3. Therapeutische benadering.**

#### **3.1. Inleiding.**

Ondanks het vaak voorkomen van dyspepsie als klacht en FD als ziekte, bestaan er geen studies van goede kwaliteit. De kwaliteit wordt vaak negatief beïnvloed door het beperkt aantal geïnccludeerde patiënten, een behandelduur van minder dan 4 weken, onduidelijkheid over de blindering of onvolledigheid van de resultaten. Ook bestaat er vaak inconsistentie in de resultaten tussen verschillende studies. De aanwezige evidentie wordt verder versnipperd door de wijzigingen in definitie van FD over de loop der jaren (Rome II, Rome III, andere definities). Bovendien wordt het succes van behandeling niet op dezelfde manier beoordeeld. De Cochrane Foundation heeft voor FD de behandeling met PPI heeft vergeleken met placebo, H2RA of prokinetica (14).

#### **3.2. Leefstijladviezen.**

Uitleg over de aandoening en geruststelling van de patiënt kan bij milde klachten volstaan. Daarnaast kunnen algemene leefstijladviezen worden gegeven. Vreemd genoeg komen deze adviezen overeen met de adviezen die bij gastro-oesofageale reflux worden gegeven. Dit reflecteert de gelijkenissen in symptomen die tussen beide aandoeningen bestaan. Er zijn geen studies die aantonen dat opvolging van leefstijladviezen effectief is bij FD.

#### **3.3. PPI vs. Placebo.**

Eén meta-analyse die 6172 patiënten zonder argumenten voor pyrosis uit 18 RCTs met een behandelduur variërend tussen 2 weken en 6 maanden groepeerde, toont een positief effect van PPI vs. placebo op globale symptoomscore van FD (RR 0.88 (0.82 – 0.94)) (14). De kwaliteit van de studies is echter laag.

In dezelfde meta-analyse werd het effect van PPI vs. placebo op de levenskwaliteit bij een behandeling van 4 weken nagegaan door middel van de SF-36 (2 studies, 1177 patiënten) en de *Psychological general well-being index* (1 studie, 453 patiënten). Er werd echter geen verschil aangetoond in levenskwaliteit tussen patiënten die behandeld werden met PPI of placebo. De beschikbare evidentie werd hierbij als matig beschouwd.

6 studies die mogelijke neveneffecten van PPI vs. placebo onderzochten werden in de meta-analyse geïnccludeerd, voor in totaal 2693 patiënten en met een behandelduur van 2-8 weken. Er werd geen verschil tussen beide groepen aangetoond. De kwaliteit van de evidentie wordt hierbij als matig gescoord.

Of PPI meer effect hebben in EPS vs. PDS werd - zoals opgenomen in de meta-analyse van Pinto-Sanchez - in 2 studies bestudeerd. Er werd geen verschil aangetoond tussen beide subgroepen van FD met een RR van 0.99 (0.76 – 1.28) voor EPS, en 0.89 (0.77 – 1.03) voor PDS.

Ondanks de beperkte evidentie in het voordeel van PPI raden zowel de NICE GORD 2014 als de ACD/CAG dyspepsia 2017 guidelines een korte proeftherapie met PPI (gedurende 4 weken volgens NICE GORD) bij zowel niet-onderzochte dyspepsie als FD aan. Er is geen evidentie dat een hogere dosis of tweemaal daags PPI effectiever is dan de standaard dosis.

In geval dat eradicatie van HP aangewezen is, wordt een PPI geassocieerd gedurende 7-10 dagen. Verbeterd de dyspepsie tijdens eradicatietherapie, maar met snelle recidief na stoppen ondanks succesvolle eradicatie, is het de ervaring van de auteur dat het opnieuw opstarten van een PPI in monotherapie vaak leidt tot voldoende klachtencontrole. De eradicatietherapie fungeerde als het ware als een korte proeftherapie. Er bestaan echter geen studies die dit hebben onderzocht.

#### 3.4. PPI vs. H2RA.

In dezelfde meta-analyse van Pinto-Sanchez werd de meerwaarde van PPI vs. H2RA bestudeerd. Volgens 2 RCTs bij in totaal 740 patiënten bestaat er geen verschil in de globale symptomen van dyspepsie tussen beide behandelingen. Echter de kwaliteit van deze evidentie wordt opnieuw als laag beoordeeld.

1 meta-analyse in patiënten met symptoom dyspepsie die ook aanwezigheid van pyrosis als klachten toeliet, kon wel een meerwaarde van PPI tegenover H2RA (3 studies met in totaal 1267 patiënten) of antacida (2 studies) aantonen (15). Het relatief risico bedraagt voor PPI vs. antacida 0.64 (0.58 – 0.72). Hierbij dient opgemerkt dat het effect op pyrosis groter was dan op epigastrische pijn: RR 0.46 (0.37 – 0.57) vs. 0.69 (0.58 – 0.81).

#### 3.5. PPI vs. prokinetica.

Tenslotte werden in de meta-analyse van Pinto-Sanchez PPI vergeleken met prokinetica. Uit 5 studies die 1033 patiënten tijdens een behandelduur van 2 tot 4 weken bestudeerden bleken PPI meer doeltreffend dan prokinetica met een RR van 0.89 (0.81 – 0.99). Echter ook hier is de kwaliteit van de evidentie laag, voornamelijk door de heel korte behandelduur. Dezelfde 5 studies toonden geen verschil in neveneffecten tussen beide therapieën. Een goed onderbouwde studie in 262 patiënten merkte geen verschil in levenskwaliteit tussen beide behandelingen.

Interessant om weten is dat volgens de Cochrane review over de behandeling van FD daterend van 2006 prokinetica de beste keuze vormden bij FD in vergelijking met placebo. Echter liefst 18 van de 24 geïnccludeerde RCT onderzochten het effect van cisapride. Cisapride bleek heel effectief zowel op symptomen als op gastroparese, maar werd afgevoerd omwille van ernstige cardiale neveneffecten. Sindsdien heeft de Cochrane Foundation beslist om de behandeling van FD op te splitsen in

verschillende luiken: PPI, prokinetica, H2RA, antacida e.d.. Enkel de Cochrane meta-analyse rond de rol van PPI bij FD werd intussen uitgebracht.

In België zijn de klassieke prokinetica metoclopramide en domperidon beschikbaar. Ook erythromycine heeft prokinetische eigenschappen, maar het kent daarnaast een belangrijke tachyfyllaxis bij langdurig gebruik. De therapeutische waarde van nieuwe prokinetica zoals acotiamide en relamoreline wordt verder onderzocht.

### 3.6. Antidepressiva.

#### 3.6.1. Tricyclisch antidepressivum (TCA).

Volgens de richtlijnen dient er na falen van PPI, een tricyclisch antidepressivum zoals amitriptyline te worden gestart. Andere antidepressiva werden bestudeerd. Een meta-analyse van 8 RCT die zowel TCA als SSRI bevatten toonde een voordeel voor TCA bij subgroep analyse, terwijl dit niet het geval was voor SSRI (16). Het blijkt uit dezelfde meta-analyse dat antidepressiva significant meer neveneffecten veroorzaakten dan placebo.

#### 3.6.2. Mirtazapine

Meer recent toonden enkele kleine studies een gunstig effect van mirtazapine. Hierbij werd een effect aangetoond op zowel de klachten als de levenskwaliteit. Daarnaast blijkt mirtazapine ook gewichtstoename bij FD patiënten met een gewichtsverlies van meer dan 10% voor inclusie teweeg te brengen. Deze resultaten dienen nog te worden bevestigd in grotere studies. Vergelijking met de beschikbare therapieën vond nog niet plaats.

### 3.7. Subgroep gebaseerde therapie.

Gebaseerd op de positieve resultaten van prokinetica op de subscores van vroegtijdige verzadiging en postprandiaal volheidsgevoel wordt voorgesteld om PDS bij voorkeur te behandelen met prokinetica terwijl PPI de eerste keuze vormen voor EPS (1, 17). Zoals aangegeven blijft de evidentie hiervoor gering.

### 3.8. Andere behandelingen.

De klinische waarde van nieuwere prokinetica zoals mosapride, acotiamide en relamoreline wordt nog onderzocht. Naast de prokinetische eigenschappen, verbeteren acotioamide en mosapride de maagaccommodatie. Buspirone induceert een belangrijke toename van de maagaccommodatie en verbetert de symptomen in FD, maar het gebruik ervan wordt gehinderd door de neveneffecten. Er is geen studie die het effect van PPI vs. niet-medicamenteuze therapieën bestudeert. Denken we hierbij onder andere aan fytotherapie zoals SWT-5 (Iberogast) of gember, acupunctuur, psychotherapie,...

## 4. Samenvatting en conclusie.

Het is belangrijk om een onderscheid te maken tussen het symptoom dyspepsie (ook wel niet-geïnvestigeerde dyspepsie genoemd) en de diagnose functionele dyspepsie. Dit laatste wordt gedefinieerd op basis van de symptomen en niet op basis van een gemeenschappelijke onderliggende pathofysiologie of etiologie. Bovendien verschoof deze definitie in de voorbij 2 decennia waardoor de patiëntenpopulatie in studies niet dezelfde is gebleven.

Een beslissingsalgoritme in de benadering van dyspepsie als symptoom wordt voorgesteld in figuur 1. Een grondige anamnese en klinisch onderzoek waarbij tekenen van potentieel levensbedreigende aandoeningen worden opgespoord, vormen de eerste benadering. In afwezigheid van dergelijke alarmsymptomen mag een proeftherapie met PPI (of prokinetica volgens sommige richtlijnen) worden overwogen. Bij herval of falen van de proeftherapie is aanvullend onderzoek door middel van

gastroscopie aan te bevelen, zo nodig aangevuld met biochemie en echografie van het abdomen. Hoewel het belang van HP bij dyspepsie in België vermoedelijk lager ligt dan de literatuur aangeeft, behoudt het een waarde in de preventie van gastritis in bevolkingsgroepen met een hogere prevalentie aan infectie. Aangezien maaglediging en pH/impedantiemeting (of ander onderzoek) niet voorspellen welke therapie het meest aangewezen is in de behandeling van FD, is het niet aanbevolen om deze standaard uit te voeren bij FD. Overig onderzoek is enkel aangewezen in tertiaire centra, liefst in studieverband.

Geruststelling van de patiënt kan volstaan in milde gevallen. De waarde van leefstijladviezen is niet onderzocht. Bovendien komen deze overeen met adviezen bij refluxklachten. Een recente meta-analyse wijst op het beperkt therapeutisch voordeel van PPI in FD. Wanneer patiënten met dyspepsie eerder dan FD worden bestudeerd, is de meerwaarde van PPI groter, door het effect op aanwezige klachten van pyrosis. Op basis van de kliniek alleen is het niet mogelijk om reflux volledig uit te sluiten. Een korte proeftherapie van 4 weken met PPI valt daarom te verantwoorden. Het is mijn mening dat bij afwezigheid van enige respons op vlak van symptomen of levenskwaliteit na 4 weken proeftherapie met PPI, deze dienen te worden gestopt. Heeft de therapie wel effect, kan na 3-6 maanden getracht worden deze af te bouwen. Hierover zijn er echter geen studies voorhanden.

Overige medicamenteuze therapieën omvatten prokinetica en tricyclische antidepressiva., maar ook hier is de evidentie schaars. Mirtazapine lijkt veelbelovend, specifiek in patiënten met FD met belangrijk gewichtsverlies. Er is geen studie die fytotherapie vergelijkt met PPI. Het afwegen van potentiële voor- en nadelen moet bij elke behandeling bewaakt worden. PPI hebben in dit opzicht een gunstig profiel.

## 5. Referenties

1. Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med* 2015; 373:1853.
2. Stanghellini V, Talley NJ, Chan F et al. Rome IV – Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1380-1392.
3. Vanheel H, Carbone F, Valvekens L, et al. Pathophysiological abnormalities in functional dyspepsia subgroups according to the ROME III criteria. *Am J Gastroenterol* 2017;112:132-140.
4. Savarino E, Pohl D, Zentilin P, et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than non-erosive reflux disease. *Gut* 2009;58:1185-1191.
5. Gisbert JP, Calvet X. Helicobacter Pylori "Test-and-Treat" Strategy for Management of Dyspepsia: A Comprehensive Review. *Clin Transl Gastroenterol* 2013;28: e32.
6. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter infection. *Helicobacter* 2014;19(Suppl 1):1-5.
7. den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM, et al. Ethnicity is a strong predictor for Helicobacter pylori infection in young women in a multi-ethnic European city. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1705-1711.
8. Stanghellini V, Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut* 2014;63:1972-1978.
9. Zerbib F, Belhocine K, Simon M, et al. Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2012;61:501-506.
10. Garros A, Mion F, Marjoux S, et al. Factors associated with nonresponse to proton pump inhibitors therapy in patients referred for esophageal pH-impedance monitoring. *Dis Esophagus* 2016; 29:787-793.
11. Fein M, Freys SM, Sailer M, et al. Gastric bilirubin monitoring to assess duodenogastric reflux. *Dig Dis Sci* 2002;47:2769-2774.



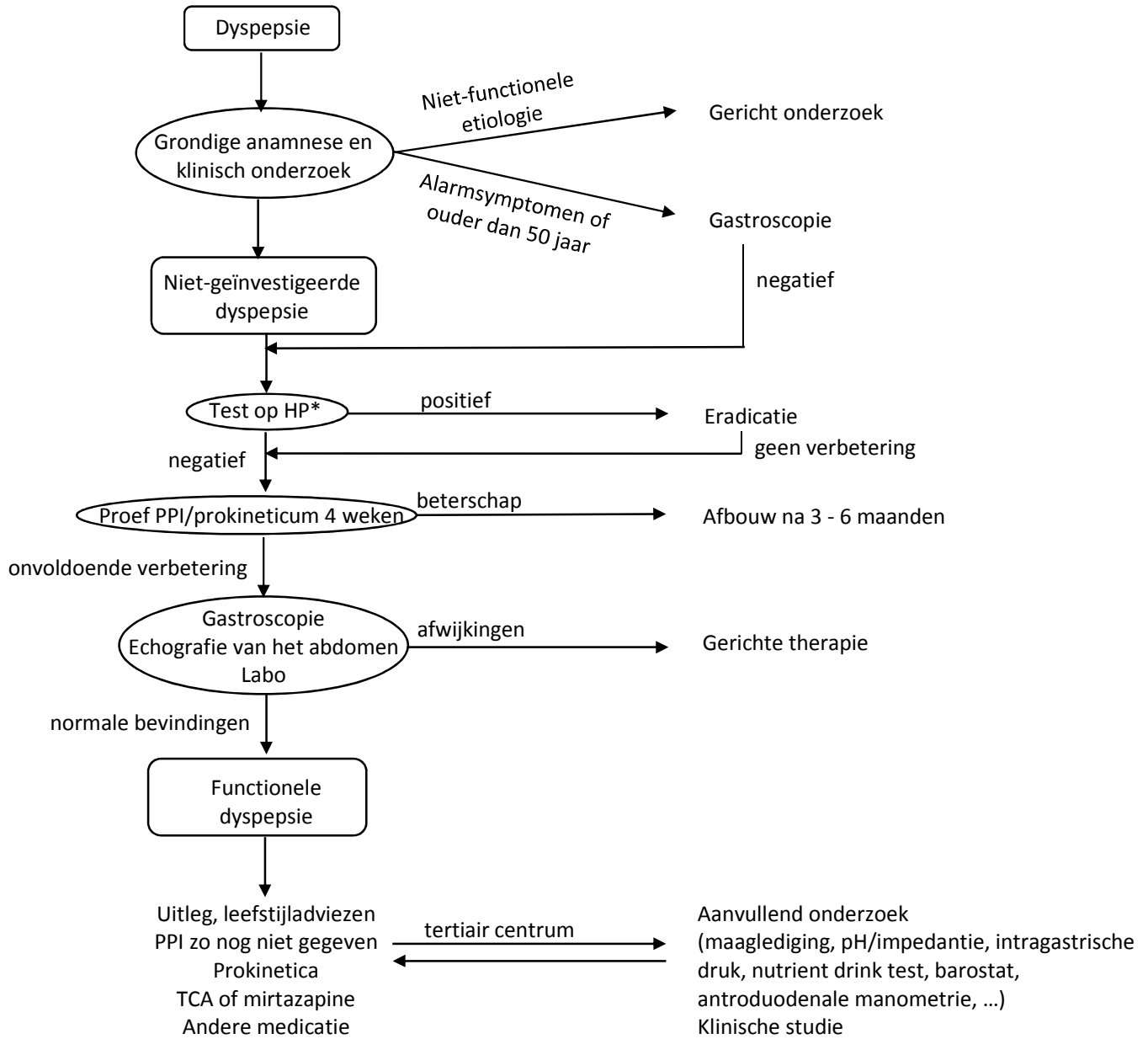
12. Ang D. Measurement of gastric accommodation: reappraisal of conventional and emerging modalities. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 287-291.
13. Lee IS, Wang H, Chae Y, et al. Functional neuroimaging in functional dyspepsia patients: a systematic review. *Neurogastroenterol Motil* 2016;289:793-305.
14. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;11:Cd011194.
15. Delaney BC, Moayyedi P, Forman D, Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001961.
16. Lu Y, Chen M, Huang Z, et al. Antidepressants in the treatment of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2016;11:e0157798
17. Vanheel H, Tack J. Therapeutic options for functional dyspepsia. *Dig Dis* 2014;32:230-234.

## 6. Figuren.

Figuur 1:

Beslissingsalgoritme bij het symptoom dyspepsie. Bij afwezigheid van alarmsymptomen kan een proeftherapie voor het uitvoeren van een gastroscopie worden gegeven. Bij falen is endoscopie aangewezen voor andere behandelingen of onderzoeken worden uitgevoerd om de diagnose functionele dyspepsie te kunnen stellen. \*Gezien de lage prevalentie van HP in België is deze stap niet kosteffectief met uitzondering van bepaalde bevolkingsgroepen met hogere prevalentie.

Figuur 1.





# Esophage de Barrett



## Barrett-slokdarm

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige  
Prof. Pierre Deprez, UCL



## Œsophage de Barrett IPPs

Professeur Pierre H. Deprez  
Chef de Clinique  
Professeur ordinaire  
Service d'Hépatogastroentérologie  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Université Catholique de Louvain  
Av Hippocrate 10  
1200 Bruxelles

[pdeprez@uclouvain.be](mailto:pdeprez@uclouvain.be)  
027642849

- 4.1. Données actuelles de diagnostic, d'évolution et de risques
- 4.2. Rôle des IPPs : 5 groupes d'indications potentielles
  - 4.2.1. Groupe A : contrôle des symptômes et des lésions bénignes
  - 4.2.2. Groupe B : traitement des lésions néoplasiques
  - 4.2.2. Groupe B : régression du Barrett
  - 4.2.3. Groupe C : prévention du cancer
  - 4.2.4. Groupe D : ré-épithélialisation épidermoïde post-ablation ou excision de la néoplasie
- 4.3. Autres traitements médicaux
- 4.4. Conclusions
- 4.5. Références

#### **4.1. Données actuelles de diagnostic, d'évolution et de risques**

L'endobrachyœsophage ou œsophage de Barrett (EBO) est défini comme étant le remplacement d'un épithélium malpighien habituel retrouvé dans l'œsophage distal par un épithélium intestinal de type spécialisé, processus répondant au terme de métaplasie.

L'hypothèse la plus largement répandue est que l'EBO est une affection acquise liée au RGO ; il correspond à un mode de réparation anormal des lésions d'œsophagite érosive, provoquant une dénudation épithéliale suivie d'une ré-épithélialisation par une muqueuse glandulaire. La majorité des malades porteurs d'un EBO ont un reflux sévère consécutif à des altérations importantes des principaux facteurs physiopathologiques du RGO. L'exposition acidopeptique représente le facteur étiologique principal mais non exclusif puisqu'il existe également une part importante des sécrétions biliaires et du reflux entérogastrique dans la survenue d'un EBO et de ses complications. Cette double exposition provoque un stress oxydatif et des altérations de l'ADN sur les cellules épithéliales œsophagiennes. L'ancienneté des symptômes de reflux, le degré d'incompétence du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) et l'altération de la clairance œsophagienne sont significativement plus importantes chez les patients ayant un EBO long que chez ceux ayant un EBO court et il existe une corrélation entre la longueur de l'EBO et l'exposition de l'œsophage à l'acide et à la bile. Le rôle de l'obésité centrale est également de plus en plus largement évoqué et pourrait s'expliquer par une plus forte prédisposition à une hernie hiatale, par une augmentation de la pression intragastrique favorisant le RGO ou par un profil hormonal particulier. (1)

L'EBO est une affection fréquente dans la population générale et particulièrement chez les sujets ayant un RGO chronique. Cependant, l'EBO est assez fréquemment asymptomatique et sa prévalence n'est pas connue avec précision. Les études portant sur de grandes populations rapportent une prévalence de 1 % chez les malades ayant eu une endoscopie, toutes indications confondues. Dans une étude européenne, la prévalence globale était de 1,6 % ; il est à noter que plus de 40 % des patients n'avaient pas de symptômes de reflux et que les auteurs n'ont pas identifié de facteurs de risque de l'EBO chez les patients asymptomatiques. (2)

Les symptômes de reflux sont de mauvais prédicteurs de la présence d'un EBO et leur intensité n'est pas corrélée à la présence d'un EBO, alors que la fréquence et l'ancienneté des symptômes le sont. La longueur de l'EBO est influencée par le degré d'exposition acide, tous deux associés à la présence et la taille d'une hernie hiatale. Les autres facteurs de risque de l'EBO sont le sexe, l'âge et l'origine ethnique. L'EBO est plus fréquent chez l'homme que chez la femme : le sex-ratio varie entre 2 et 3:1. La prévalence des EBO augmente avec l'âge pour atteindre un plateau à partir de 60 ans. L'EBO est plus fréquent chez les sujets de race blanche. La raison de cette prédisposition n'est pas claire. L'alcoolisme et le tabagisme chronique sont au mieux des facteurs mineurs de risque.

La principale complication de l'EBO est la transformation maligne en adénocarcinome. La majorité des adénocarcinomes de l'œsophage sont diagnostiqués tardivement lorsqu'ils entraînent une



dysphagie. L'endoscopie permet alors de découvrir un EBO jusque-là méconnu. L'objectif de la surveillance des EBO est de dépister les lésions qui précèdent le stade de malignité invasive et de diagnostiquer l'adénocarcinome à un stade potentiellement curable. Le traitement se fait dans ces cas-là par excision des lésions visibles (mucosectomie endoscopique par EMR ou dissection sous-muqueuse) puis ablation par radiofréquence de l'EBO dysplasique. Ces traitements ont démontré un haut taux de guérison mais nécessitent un suivi et un traitement anti-reflux permanent.

#### **4.2. Rôle des IPPs dans le Barrett**

Les indications potentielles des IPPs dans l'EBO sont souvent amalgamées dans les guidelines ou articles de revue. Ma proposition est de les scinder en 5 grands groupes d'indications différenciées selon qu'elles sont liées aux symptômes ou lésions bénignes, aux lésions néoplasiques et pré-néoplasiques, à la régression potentielle du Barrett, à la prévention du cancer ou à la ré-épithélialisation en muqueuse épidermoïde après ablation ou excision du Barrett néoplasique. En effet certaines indications ne sont pas ou plus validées, certaines sont en cours d'études, alors que d'autres nécessitent une optimisation du traitement par IPP à des doses plus élevées que celles recommandées dans le reflux non compliqué de Barrett.

##### Groupe A

- le contrôle des symptômes de reflux
- la cicatrisation d'une œsophagite associée au Barrett
- la cicatrisation d'ulcères bénins dans la muqueuse de Barrett
- le traitement d'hémorragie sur ulcères de Barrett
- le traitement de sténoses peptiques associées au Barrett

##### Groupe B

- la cicatrisation d'œsophagite ou d'ulcères associés à la néoplasie, avant traitement par ablation ou excision
- la cicatrisation d'ulcères associés à un adénocarcinome superficiel, avant excision
- la régression de l'inflammation après une endoscopie + histologie montrant de la dysplasie de bas ou de haut grade
- le conditionnement de l'EBO avant traitement endoscopique

##### Groupe C

- la régression de l'extension du Barrett

##### Groupe D

- la prévention du cancer sur Barrett

##### Groupe E

- la cicatrisation post-ablation ou résection de néoplasie intraépithéliale ou de cancer superficiel

#### **4.2.1 Indication du groupe A : contrôle du reflux**

Les objectifs du traitement de l'EBO sont la disparition des symptômes et des complications inflammatoires du RGO. Le traitement antisécrétoire par IPP doit permettre la disparition des symptômes et de l'œsophagite associée. Les principes de traitement sont équivalents à ceux proposés dans l'œsophagite sévère en tenant compte des facteurs suivants :

- le volume du reflux peut-être plus important que chez les patients avec œsophagite ou symptômes sans Barrett
- le reflux est à la fois acide et non acide
- la sensibilité des patients à leur reflux peut-être plus basse que chez les patients souffrant de reflux sans Barrett.

Ceci implique que les guidelines ne proposent pas de dose « type » mais suggèrent de se référer soit à la réponse symptomatique, soit à la réponse endoscopique (cicatrisation complètes des lésions (y compris des ulcères de Barrett), ou soit à la pH-métrie sous traitement pour « titrer » la dose utile. En pratique des doses de 40 à 120 mg (ou plus) peuvent être proposées.

Les guidelines australiennes concluent que les IPPs sont le traitement médical systémique le plus efficace pour contrôler le reflux des patients avec Barrett et contrôleront les symptômes de façon durable chez la majorité de ceux-ci (niveau d'évidence II). Des doses supérieures aux doses standard peuvent être nécessaires dans une proportion significative de patients (niveau d'évidence IV). Il n'y a cependant pas d'évidence suffisante pour recommander une double dose d'IPP quand le contrôle des symptômes ou la cicatrisation de l'œsophagite est obtenu avec une dose standard. (3)

Les indications de la chirurgie anti-reflux chez les patients qui ont un EBO sont les mêmes que chez les patients présentant un reflux chronique ; la présence d'un EBO ne doit pas être considérée comme une indication particulière du traitement chirurgical. L'essai multicentrique européen LOTUS a montré que le traitement chirurgical permet un meilleur contrôle de l'exposition de l'œsophage à l'acide que le traitement par IPP, mais qu'à trois ans, l'efficacité des deux traitements sur le contrôle des symptômes et la qualité de vie n'est pas statistiquement différente.

Les guidelines ACG proposent de considérer la chirurgie anti-reflux si le contrôle des symptômes est insuffisant sous une dose d'IPP « optimisée » (recommandation forte, haut niveau d'évidence). (4)

Les guidelines anglais recommandent (grade A) l'utilisation des IPPs (meilleur profil clinique, grade A) pour le contrôle des symptômes. (5) La chirurgie anti-reflux devrait être considérée chez les patients avec un contrôle insuffisant des symptômes par les IPPs. En effet 2 études randomisées comparant IPPs et chirurgie anti-reflux ont montré une discrète supériorité de la chirurgie sur le contrôle des symptômes (Evidence grade Ib). (6-7)

*Conclusion pratique : La dose d'IPP doit être « titrée » (40-80 mg, voire plus), sur base de la réponse symptomatique ou endoscopique et l'option chirurgicale anti-reflux est à envisager en cas de contrôle insuffisant des symptômes ou des lésions.*

#### **4.2.2 Indications du groupe B : traitement des lésions néoplasiques**

Ce groupe comporte différentes indications telle la cicatrisation d'œsophagite ou d'ulcères associés à la néoplasie, la cicatrisation d'ulcères associés à un adénocarcinome superficiel (avant excision), et la régression de l'inflammation après une endoscopie dont les biopsies montrent de la dysplasie de bas ou de haut grade et le conditionnement de l'œsophage avant traitement par ablation ou excision. L'EBO peut en effet être compliqué de lésions inflammatoires avec ou sans érosions ou d'ulcères qui compliquent le diagnostic différentiel entre lésions inflammatoires et néoplasiques.

Le traitement dans ces cas est classiquement une double dose d'IPP avec un contrôle endoscopique pour vérifier la cicatrisation des lésions et permettre la réalisation de nouvelles biopsies non contaminées par l'inflammation.

La dysplasie dans le Barrett peut être qualifiée de « indéfinie », légère ou sévère. Un excès d'inflammation provoque des atypies cellulaires, rendant le diagnostic différentiel entre anomalies de réparation et dysplasie très difficile. Il est donc recommandé d'éviter de faire des biopsies en cas de lésions inflammatoires et de reconstruire le patient sous IPP à dose « optimale ». Ceci peut donc survenir chez un patient naïf sans IPP ou un patient connu pour Barrett sous IPP à dose sous-optimale. Le problème se pose principalement lorsque l'histologie met en évidence une dysplasie « indéfinie » mais aussi dans certains cas de dysplasie légère voire même sévère.

Les guidelines de traitement du Barrett proposent donc classiquement que de nouvelles biopsies soient réalisées en l'absence de toute inflammation, surtout dans les diagnostics de « dysplasie indéterminée » même si le niveau d'évidence est relativement faible (BSG Grade C). (4) Une double dose est proposée comme dans toutes études incluant des patients dans des protocoles de traitement endoscopique d'ablation /excision. (8) Les patients se voient aussi souvent proposer en plus un complément de traitement par H2RA au coucher.

***Conclusion pratique :** En cas de suspicion de lésion dysplasique ou néoplasique, un contrôle endoscopique doit être réalisé à court terme avec au minimum une dose de 80 mg d'IPP par jour, voire plus, ou associée à un anti-H2 au coucher. La chirurgie n'a pas de place dans cette indication.*

#### **4.2.3 Indications du groupe C : la régression de l'extension du Barrett**

Les traitements prolongés par IPP peuvent induire une ré-épithélialisation malpighienne partielle de l'EBO sous forme d'ilots de muqueuse épidermoïde au sein de la muqueuse glandulaire, mais n'entraînent pas de régression complète de l'EBO ; la fréquence de ces ilots malpighiens dépend de la durée du traitement : ils sont constatés dans 25 % des cas après un à trois ans de traitement et dans 100 % des cas après 12 ans de traitement. (9)

La régression du Barrett est définie par une réduction en longueur ou surface de la métaplasie intestinale. La signification d'une éventuelle régression sur le plan du risque carcinologique n'est pas claire. Il n'y a pas suffisamment d'évidence pour considérer que cela induise une diminution du risque. Les méta-analyses n'ont pas montré de régression significative de l'EBO sous IPP ou traitement médical ou chirurgical. (10) Les guidelines concluent qu'il n'y a pas d'évidence suffisante pour prescrire un IPP ou la chirurgie dans le but de faire régresser l'EBO (niveau d'évidence 1, grade B-c) (3).

***Conclusion pratique :** il n'y a pas d'indication à prescrire un IPP (ou de proposer une chirurgie anti-reflux) chez un patient asymptomatique dans le but de réduire la taille de son EBO.*

#### **4.2.4 Indications du Groupe D : la prévention du cancer sur Barrett**

Des études ont tenté d'évaluer l'impact des traitements médicaux sur la dysplasie et sur le risque de transformation maligne de l'EBO. Dans plusieurs études, l'incidence cumulée de la dysplasie était significativement plus faible chez les patients sous traitement par IPP que chez ceux qui ne prenaient pas de traitement ou recevaient un traitement par antagonistes des récepteurs H2 ; la durée du traitement était corrélée à la réduction du risque de dysplasie [11-13]. Cependant, on ne peut pas affirmer que la prescription d'un IPP au long cours permet de prévenir le cancer sur EBO car les études publiées concernent des séries hétérogènes et présentent des biais méthodologiques. Le principe physiopathologique serait celui d'une diminution de l'inflammation chronique.

Les recommandations publiées récemment sont contradictoires : l'ACG recommande la prise d'IPP à dose unique à titre de chimio prévention (strong recommendation, moderate level of evidence), même chez les patients asymptomatiques en se basant sur les cohortes publiées, le faible coût de la médication et le principe physiopathologique de la régression de l'inflammation. La British Society (recommandation de grade C) et les Guidelines Australiens concluent au contraire qu'il n'y a pas suffisamment d'évidence pour recommander l'utilisation des IPPs à titre de chimio prévention. A ce stade en effet l'évidence n'est pas suffisante et des études prospectives sont en cours (ASPECT). Elles seront cependant difficiles à réaliser vu les avancées faites dans les traitements d'éradication du Barrett dysplasique par endoscopie

*Conclusion pratique : il n'y a actuellement aucune évidence suffisante pour proposer un traitement anti-sécrétoire ou une chirurgie anti-reflux pour prévenir la progression vers le cancer.*

#### **4.2.5 Indications du Groupe E : la cicatrisation post-ablation ou résection de néoplasie intraépithéliale ou de cancer superficiel.**

Le principe repose ici sur les observations initiales d'ablation du Barrett, montrant une meilleure ré-épithélialisation épidermoïde avec suppression totale de la sécrétion acide de l'estomac. Le but étant de supprimer tout reflux acide pour remettre les cellules souches dans un environnement non acide et ainsi promouvoir une ré-épithélialisation normale.

Tous les protocoles de résection de lésions visibles dans l'EBO et de destruction de la muqueuse (par radiofréquence) impliquent de hautes doses d'IPP (80 mg), additionnées d'H2RA au coucher et parfois d'antiacides ou de sucralfate.

Dans mon expérience des doses de 80 à 240mg sont nécessaires pour obtenir une achlorhydrie gastrique, sur base de test de pH gastrique ou de pH-métrie de 24h. La normalisation du pH ne garantit par ailleurs pas la suppression complète du reflux duodeno-gastro-œsophagien, en particulier sa composante bilieuse. (14) Ceci explique le petit pourcentage de patient cicatrisés lents post-ablation ou résection.

*Conclusion pratique : en post excision ou ablation de l'EBO de fortes doses d'antisécroires, voir une chirurgie anti-reflux peuvent être nécessaires (de façon titrée) pour contrôler au mieux le reflux duodéno-gastro-œsophagien et permettre une ré-épithélialisation épidermoïde, non métaplasique.*

### **4.3 Autres traitements**

Aucune étude randomisée n'a comparé les IPPs au placebo, aux modifications d'hygiène de vie, aux antiacides dans l'EBO. Par contre les IPP se sont montrés supérieurs aux anti-H2, comme décrit dans la revue Cochrane. (15) La BSG conclut que les IPPs ont le meilleur profil clinique pour le contrôle des symptômes de reflux dans l'EBO (Evidence Grade 1a, recommandation grade A).

La place de la chirurgie a été discutée dans chaque indication. Il apparaît, en résumé, qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes de réduction de l'EBO, de survenue de dysplasie, ni de progression vers le cancer entre chirurgie et IPPs/H2R, (faible qualité d'évidence). (16)

Pour ce qui est des comparaisons entre différents IPP, aucune étude comparative n'a été réalisée dans le Barrett.

*Conclusion pratique : il n'y a pas de place pour les antiacides ou les anti-H2 dans le traitement du Barrett, sauf en adjonction aux IPPs (en dose vespérale) en cas de contrôle symptomatique insuffisant ou dans le contexte post-ablation ou excision du Barrett dysplasique. La chirurgie doit être considérée en cas de contrôle insuffisant des symptômes ou d'efficacité partielle des IPPs dans la cicatrisation des ulcères (post-ablation ou résection de l'EBO).*

### **4.4 Conclusions**

Les objectifs du traitement de l'EBO sont la disparition des symptômes et des complications inflammatoires du RGO. Le traitement antisécrétoire par IPP doit permettre la disparition des symptômes et de l'œsophagite associée. Les principes de traitement sont équivalents à ceux proposés dans l'œsophagite sévère en tenant compte des facteurs suivants : le volume du reflux peut-être plus important que chez les patients avec œsophagite ou symptômes sans Barrett, le reflux est à la fois acide et non acide, la sensibilité des patients à leur reflux peut-être plus basse que chez les patients souffrant de reflux sans Barrett.

Il n'y a pas de place pour les antiacides ou les anti-H2 dans le traitement du Barrett, sauf en adjonction aux IPPs (en dose vespérale) en cas de contrôle symptomatique insuffisant ou dans le contexte post-ablation ou excision du Barrett dysplasique. La chirurgie doit être considérée en cas de contrôle insuffisant des symptômes ou d'efficacité partielle des IPPs dans la cicatrisation des ulcères (post-ablation ou résection de l'EBO).

La dose d'IPP doit être « titrée » (40-80 mg, voire plus), sur base de la réponse symptomatique ou endoscopique et l'option chirurgicale anti-reflux est à envisager en cas de contrôle insuffisant des symptômes ou des lésions.

En cas de suspicion de lésion dysplasique ou néoplasique, un contrôle endoscopique doit être réalisé à court terme avec au minimum une dose de 80 mg d'IPP par jour, voire plus, ou associée à un anti-H2 au coucher. La chirurgie n'a pas de place dans cette indication.

Il n'y a pas d'indication à prescrire un IPP (ou de proposer une chirurgie anti-reflux) chez un patient asymptomatique dans le but de réduire la taille de son EBO.

Il n'y a actuellement aucune évidence suffisante pour proposer un traitement anti-sécrétoire ou une chirurgie anti-reflux pour prévenir la progression vers le cancer.

En post excision ou ablation de l'EBO, de fortes doses d'antisécrétoires (de façon titrée), voir une chirurgie anti-reflux peuvent être nécessaires pour contrôler au mieux le reflux duodéno-gastro-œsophagien et permettre une ré-épithélialisation épidermoïde, non métaplasique.

#### 4.5 Références

- 1- Coron E, Robaszekiewicz M. Endobrachyœsophage : diagnostic et détection des lésions précancéreuses. Hépatogastro 2011 ; 18 : 63-75
- 2- Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. Gastroenterology 2005 ; 129 : 1825-31.
- 3- Whiteman DC, Appleyard M, Bahin FF et al. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2015 ; 30: 804–820
- 4- Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB, American College of G. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. The American journal of gastroenterology 2016;111: 30-50;
- 5- Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. Gut 2013; 63: 7-42.
- 6- Watson JT, Moawad FJ, Veerappan GR et al. The dose of omeprazole required to achieve adequate intraesophageal acid suppression in patients with gastroesophageal junction specialized intestinal metaplasia and Barrett's esophagus. Dig. Dis. Sci. 2013; 58: 2253–60.
- 7- Attwood SE, Lundell L, Hatlebakk JG, et al. Medical or surgical management of GERD patients with Barrett's esophagus: the LOTUS trial 3-year experience. J Gastrointest Surg 2008 ; 12 : 1646-54.
- 8- Phoa KN, Pouw RE, Bisschops R, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). Gut 2015-309298
- 9- Cooper BT, Chapman W, Neumann CS, et al. Continuous treatment of Barrett's oesophagus patients with proton pump inhibitors up to 13 years: observations on regression and cancer incidence. Aliment Pharmacol Ther 2006 ; 23 : 727-33.
- 10- Corey KE, Schmitz SM, Shaheen NJ. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis. Am J Gastroenterol 2003 ; 98 : 2390-4.
- 11- El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, et al. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2004 ; 99 : 1877-83.
- 12- Singh S , Garg SK , Singh PP et al. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis . Gut 2014 ; 63 : 1229 – 37.
- 13- Kastelein F, Spaander MC , Steyerberg EW et al. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus . Clin Gastroenterol Hepatol 2013 ; 11 : 382 – 8 .
- 14- Basu KK, Bale R, West KP, de Caestecker JS. Persistent acid reflux and symptoms in patients with Barrett's oesophagus on proton-pump inhibitor therapy. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2002; 14: 1187–92.
- 15- van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux

disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. Cochrane Database Syst Rev 2010;(11):CD002095

- 16- Parrilla P, Martinez de Haro LF, Ortiz A et al. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus. Ann. Surg. 2003; 237: 291–8.





Effets indésirables et interactions,  
choix préférentiels



Ongewenste effecten en interacties,  
preferentiële keuzes

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige  
Prof. Yves Horsmans, UCL



**Texte Y. Horsmans en relation avec les questions 5, 6 et 9 (30 Avril 2018)**

Question 5. Parmi les effets indésirables recensés pour les différents IPP, quels sont ceux qui sont certains ou incertains ? Quelle est leur fréquence ? Existe-t-il des groupes plus à risque ?

### **Rappel synthétique du mécanisme d'action des IPP**

L'étape finale conduisant à la sécrétion acide comporte la sécrétion d'ions hydrogènes par la cellule pariétale grâce à une enzyme luminale qui est l' $H^+K^+$ -ATPase.

Deux types d'inhibiteurs de l' $H^+K^+$ -ATPase ont été développés.

- 1) Les benzimidazoles qui forment une liaison disulfide covalente avec l'enzyme
- 2) les imidazopyridines qui bloquent de façon compétitive la stimulation potassique de cette enzyme.

Parmi les benzimidazoles, on trouve les inhibiteurs de la pompe à proton actuellement commercialisés que sont l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, le rabéprazole et l'esoméprazole.

Ces inhibiteurs de la pompe à proton atteignent la cellule pariétale par le flux sanguin, diffusent à travers le plasma et sont alors activés et trappés en tant que sulfénamide dans l'environnement acide du canalicule sécrétoire.

Le sulfénamide réagit rapidement avec les résidus cystéines présents au niveau de la sous-unité a de l' $H^+K^+$ -ATPase pour former un lien disulfide covalent.

Ces inhibiteurs de la pompe à proton étant des inhibiteurs irréversibles de l' $H^+K^+$ -ATPase, la sécrétion acide est inhibée tant qu'une nouvelle enzyme n'est pas synthétisée et insérée dans le canalicule. Ceci demande plusieurs dizaines d'heures.

Il est important de noter que la pompe à proton est presque exclusivement située au niveau des cellules pariétales de l'estomac. On en trouve également au niveau rénal et au niveau colique.

### **Pharmacocinétique des IPP**

Les IPP sont instables à un pH bas motif pour lequel ils sont disponibles sous forme de granules encapsulés dans une carapace ou sous forme de comprimés à délitement intestinal. Ceci permet une dissolution à un pH alcalin et donc de prévenir leur dégradation par l'acidité présente dans l'œsophage et l'estomac.

Les IPP sont rapidement absorbés, ont une liaison élevée aux protéines sanguines et sont métabolisés de façon importante par les enzymes du cytochrome P450 (en particulier, le

CYP2C19 et le CYP3A4). Les métabolites sulfatés sont éliminés par les urines ou les selles.

Leur demi-vie est de 1 à 2 heures mais leur durée d'action est beaucoup plus longue (cfr leur mécanisme d'action).

### Effets indésirables

Liste tabulée des effets indésirables reliés à la prise de l'oméprazole.

Les effets indésirables suivants ont été identifiés ou suspectés au cours des essais cliniques avec l'oméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant (source cbip.be).

Les effets indésirables listés ci-après sont classés par fréquence et par classe de système d'organes. La fréquence est définie par la convention suivante :

très fréquent (> 1/10),

fréquent (> 1/100 à < 1/10),

peu fréquent (> 1/1 000 à < 1/100),

rare (> 1/10 000 à < 1/1 000),

très rare < 1/10 000),

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

10

Fréquence et classe de système d'organes	Effet indésirable
--	-------------------

11

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Rare:	Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare:	Agranulocytose, pancytopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Rare:	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction/choc anaphylactique
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Rare:	Hyponatrémie
Fréquence indéterminée	Hypomagnésémie; une hypomagnésémie sévère peut entraîner une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.
<b>Affections psychiatriques</b>	
Peu fréquent:	Insomnie
Rare:	Agitation, confusion, dépression
Très rare:	Agressivité, hallucinations
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent:	Céphalées

Peu fréquent:	Étourdissements, paresthésie, somnolence
Rare:	Perturbation du goût
<b>Affections oculaires</b>	
Rare:	Vision trouble
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Peu fréquent:	Vertiges
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Rare:	Bronchospasme
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent:	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
Rare:	Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale
Fréquence indéterminée	Colite microscopique
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Peu fréquent:	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare:	Hépatite avec ou sans ictère
Très rare:	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Peu fréquent:	Dermatite, prurit, rash, urticaire
Rare:	Alopécie, photosensibilité
Très rare:	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Fréquence indéterminée:	Lupus érythémateux cutané subaigu
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Peu fréquent:	Fracture de la hanche, du poignet ou du rachis
Rare:	Arthralgies, myalgies
Très rare:	Faiblesse musculaire
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Rare:	Néphrite interstitielle
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Très rare:	Gynécomastie
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Peu fréquent:	Malaise, œdème périphérique
Rare:	Augmentation de la sudation

Se basant sur le RCP des quatre autres IPP disponibles en Belgique, on retrouve les mêmes types d'effets secondaires et la même fréquence de ces effets indésirables qu'observé avec l'oméprazole. Il existe quelques différences minimales et, très vraisemblablement, non significatives. A titre d'exemple, la colite microscopique est signalée comme un effet secondaire de l'oméprazole, du lansoprazole, du rabeprazole et de l'ésoméprazole mais pas du pantoprazole. Néanmoins, on peut retrouver dans la littérature une revue considérant que les 5 IPP disponibles en Belgique peuvent être responsables de la survenue de colite (<http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1060028016673859>).

A côté de l'ensemble des effets secondaires décrits dans le contexte des RCP, la revue systématique de la littérature réalisée à la demande du jury et concernant la survenue potentielle des effets indésirables rares suivants : événements cardiovasculaires, infection gastro-intestinale, pneumonie extra-hospitalière, fractures, insuffisance rénale aiguë et chronique, démence et cancer de l'estomac met en évidence la pauvreté de cette littérature (en particulier, l'existence de problèmes méthodologiques et, surtout, des résultats contradictoires) et une qualité de preuve très faible à faible voire nulle. Pour l'ensemble de ces effets indésirables rares, ces données ne permettent pas de conclure à un lien de causalité évident. De plus, il ne faut pas oublier que les études négatives font moins souvent l'objet de publications que les études dites positives établissant un lien possible de causalité. Enfin, même si le mécanisme d'action des IPP pourrait expliquer la survenue de certains effets secondaires potentiels liés à la modification du pH intra-gastrique, **d'autres effets secondaires potentiels ne trouvent pas d'explication satisfaisante d'un point de vue physiopathologique.**

Concernant les éventuels groupes à risque et la survenue d'effets indésirables, il n'y a pas de donnée évidente suggérant un risque accru pour un groupe particulier même si l'évidence pharmacologique et clinique impose la prudence chez les sujets polymédiqués, les sujets âgés et les patients avec cirrhose hépatique décompensée.

Question 6. Quelles sont les interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec les différents IPP ?

(clopidogrel, aspirine, etc..).

D'un point de vue théorique, la prise d'IPP peut avoir un effet sur l'absorption d'autres molécules par la modification du pH intra-gastrique, un effet sur les enzymes du cytochrome P450 (principalement, le CYP2C19 et, dans un moindre mesure, le CYP3A4) et un effet au niveau rénal. Comme démontré par la revue systématique de la littérature, il n'y a pas d'interaction cliniquement significative avec les différents IPP à l'exception possible de certains médicaments antirétroviraux qui ne sont plus d'usage courant.

Néanmoins, se basant sur le métabolisme in vitro des différents IPP et l'intervention des différentes enzymes du cytochrome P-450 (surtout le CYP2C19), il est recommandé d'éviter la prise des IPP avec les médicaments susceptibles de modifier drastiquement l'activité du CYP2C19 voire du CYP3A4 : fluvoxamine, rifampicine et millepertuis. Cette recommandation se base sur des données de pharmacocinétique et on ne dispose pas de données démontrant un risque clinique significatif à la suite d'une de ces interactions médicamenteuses.

Se basant sur des données in vitro et le RCP de chacun des IPP, on peut suspecter que l'oméprazole, le lansoprazole et l'ésooméprazole peuvent potentiellement interagir avec certains médicaments à index thérapeutique étroit : la digoxine (lié à un effet sur le pH intra-gastrique), la théophylline (CYP2C19) et le tacrolimus (CYP3A4) sont le plus souvent cités. Il faut, cependant, insister sur le fait que d'un point de vue pharmacologique, la connaissance de ce type d'interaction permet d'éviter un risque clinique par un simple suivi biologique qui est systématiquement recommandé lors de la prise de tels médicaments à index thérapeutique étroit.

Comme souligné dans la recherche de la littérature, l'exemple de l'interaction potentielle entre IPP et le clopidogrel au niveau du CYP2C19 est exemplatif d'un risque théorique non confirmé par les différentes études cliniques effectuées à ce jour. Cette non-confirmation est sans doute liée à la complexité de cette interaction potentielle.

Pour tenter d'expliquer ces résultats, il convient de rappeler que le CYP2C19 est impliqué dans la métabolisation du clopidogrel en son métabolite actif et en 2-oxo-clopidogrel qui est un métabolite intermédiaire. Le métabolite actif et ses effets antiplaquettaires ont été déterminés ex vivo par des essais d'agrégation plaquettaire qui ont montré un effet différent en fonction du génotype CYP2C19.

L'allèle CYP2C19\*1 correspond au métabolisme fonctionnel entier tandis que les allèles CYP2C19\*2 and \*3 sont non fonctionnels, ces derniers allèles constituant les allèles les plus



souvent rencontrés chez le sujet caucasien et asiatique mauvais métaboliseur : la fréquence de métaboliseur lent est de 2% chez les caucasiens, 4% chez les noirs et 14% chez les chinois.

Une diminution de la concentration du métabolite actif associé à une diminution de l'effet antiplaquettaire a été observée chez les métaboliseurs lents par rapport aux autres y compris dans le cadre d'études cliniques. De plus, la relation entre le génotype CYP2C19 et le devenir de patients traités par clopidogrel a été évaluée rétrospectivement dans l'étude CHARISMA (n = 2428) et dans l'étude TRITON-TIMI (n = 1277) et dans différentes autres études montrant que la combinaison du groupe métaboliseur lent et intermédiaire présentait un plus haut taux d'événements cardiovasculaires comme la mort, l'infarctus du myocarde et l'AVC ou une thrombose d'un stent en comparaison des métaboliseurs rapides ou seulement dans le groupe métaboliseur lent.

Ces études utilisant le clopidogrel seul (sans IPP) mettent en évidence la difficulté d'établir un lien de cause à effet formel même si elles sont suggestives entre le génotype CYP2C19 et l'impact du clopidogrel. Rajouter un IPP dont l'impact d'inhibition sur le CYP2C19 est faible à la prise du clopidogrel pourrait donc exercer un effet qui va varier en fonction du génotype CYP2C19 du patient concerné impliquant la réalisation d'études d'effet thérapeutique cardiovasculaire incluant de nombreux patients présentant les mêmes caractéristiques cliniques hormis au niveau de leur génotype CYP2C19 et n'utilisant pas d'autres molécules susceptibles d'influencer l'activité du CYP2C19.

Question 9. Existe-t-il des différences cliniquement pertinentes entre les différents IPP à dose équivalente (à préciser) ?

Déjà en 2006, le rapport d'évaluation du système national de santé suédois et en 2009, la haute Autorité de Santé (HAS) française ([https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp\\_adulte\\_juin\\_2009.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf)) signalaient l'absence de différence significative entre les 5 IPP disponibles en Belgique à l'exception de l'oesophagite ulcéreuse pour laquelle il est fait la mention suivante: « Une exception a concerné l'ésoméprazole pour lequel il y a une efficacité meilleure dans certaines situations. L'ésoméprazole 40 mg est en effet statistiquement plus efficace que l'oméprazole 20 mg dans le traitement à court terme de l'oesophagite érosive. L'ésoméprazole 20 mg est plus efficace que l'oméprazole 20 mg en traitement de maintenance de l'oesophagite érosive. Pour les autres situations cliniques, il n'a pas été mis en évidence de plus haute capacité à inhiber la sécrétion acide que les autres IPP.

La littérature apparue depuis 2009 ne modifie pas les conclusions de ces deux rapports d'évaluation.

La recommandation principale étant donné un manque de données relatives concernant la prise d'IPP à long terme est sûrement d'en limiter la dose journalière et de réévaluer régulièrement la nécessité d'une telle prise chronique.

# Speciale gevallen: voorschrijven of stoppen van een PPI



## Cas particuliers : prescription ou déprescription d'un IPP

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert  
Prof. Heiko De Schepper, UA



**JURYVRAAG 7****PPI EN INNAME VAN NSAID, ACETYLSALICYLZUUR, CLOPIDOGREL (GASTROPROTECTIE)**

Moet men een PPI voorschrijven bij het nemen van NSAID's (inclusief aspirine):

- op een systematische manier (voor elk type patiënt) ;
- volgens de kenmerken van de patiënt ;
- voor elke duur en/of dosis van inname (acuut, intermitterend, chronisch)?

**JURYVRAAG 8****DEPRESCRIBING VAN PPI**

Hoe kunnen PPI's verminderd en gestopt worden (deprescribing)?

Professor Dokter Heiko De Schepper  
Senior stafid  
Afdeling Gastro-enterologie & Hepatologie  
Universitair Ziekenhuis Antwerpen  
Docent Universiteit Antwerpen

## 1. Gastroprotectie (juryvraag 7)

### 1.1. NSAID en de gastro-intestinale tractus

Gastro-intestinale ulcera worden gevonden bij 15-30% van de patiënten die chronisch NSAID gebruiken, 2-4% van deze ulcera kennen een gecompliceerd verloop (bloeding, perforatie, strictuur). Ook bij chronisch gebruik van aceylsalicylzuur is er een verhoogd risico op deze complicaties (RR2 voor bloeding), zelfs bij lage doses zoals de gebruik worden bij cardiovasculaire profylaxie.

NSAID en aspirine zijn inhibitoren van cyclo-oxygenase (COX), enzymen die instaan voor de synthese van prostaglandines. Hierdoor worden er minder mucosale prostaglandines aangemaakt, met nadelige effecten op prostaglandine-gemedieerde zuursecretie, mucus- en bicarbonaatsecretie, celproliferatie en vascularisatie. Het isoenzym COX1 is constitutief actief en aanwezig in de digestieve tractus, COX2 is het induceerbare isoenzym dat onder normale omstandigheden amper tot expressie komt en vooral wordt opgereguleerd bij chronische inflammatoire aandoeningen. Hierdoor worden COX2 remmers algemeen als veiliger beschouwd in vergelijking met COX1 remmers.

Bovendien kunnen NSAID ook rechtstreeks de gastro-intestinale mucosa beschadigen door aantasting van de mucus-barrière en toename van de epitheliale permeabiliteit waardoor potentieel schadelijke luminele factoren (zuur, pepsine, galzouten) kunnen doordringen in de subepitheliale weefsels en daar schade veroorzaken (1). Deze farmaca kunnen de epitheelcellen zelf ook invaderen en door mitochondriale ontkoppeling celdood en apoptose induceren.

Helicobacter pylori infectie is een onafhankelijke risicofactor voor het ontstaan van gastroduodenale ulcera. De aanwezigheid van Helicobacter in de maag van de patiënt verhoogt het risico op NSAID-geïnduceerde gastro-intestinale complicaties. De NSAID richtlijn van het ACG poneert dat proactief opsporen en eradiceren van Helicobacter pylori aangewezen zou kunnen zijn bij patiënten die opgestart worden met langdurige NSAID therapie. Een hardere richtlijn bestaat hieromtrent nog niet.

Gezien al het bovenstaande en gezien er ook belangrijke cardiovasculaire en nefrologische nevenwerkingen kunnen optreden bij chronisch NSAID gebruik, wordt steeds aangeraden de indicatie van het NSAID voorschrift af te wegen tegen het risicoprofiel bij de individuele patiënt, en indien NSAID absoluut noodzakelijk zijn steeds de laagst effectieve dosis te gebruiken in combinatie met een zo kort mogelijk behandelingsduur.

### 1.2. Rationale PPI als gastroprotectivum

Het onderdrukken van de maagzuur secretie neutraliseert de belangrijkste luminele factor in de pathogenese van NSAID-geïnduceerde gastro-intestinale schade, en kan zo de ontwikkeling van ulcera of de progressie naar complicaties van ulcera beïnvloeden. PPI zijn efficiënter dan H2RA als gastroprotectivum, en veroorzaken minder nevenwerkingen dan het prostaglandine analoog misoprostol (in casu diarree en abdominale pijn).

De belangrijkste en nog steeds moeilijk te beantwoorden vraag is bij wie PPI gestart moeten worden wanneer men een behandeling met NSAID instelt.

### 1.3. Wie heeft een verhoogd risico op NSAID gerelateerde GI nevenwerkingen?

Hier bestaat geen internationale consensus over. De NICE richtlijn stelt dat alle patiënten met reumatoïde artritis en osteoartritis die behandeld worden met NSAID, ook een PPI voorschrift moeten krijgen zolang deze therapie loopt (2). Voor andere NSAID indicaties (lage rugpijn bv) moet volgens NICE het risicoprofiel van de patiënt bekeken worden.

Voor de Amerikaanse richtlijn (AGA en ACG) is het risicoprofiel van de patiënt de dominante factor om te bepalen of een patiënt PPI co-therapie behoeft. Volgende risicofactoren werden

geïdentificeerd: concomitant gebruik van anti-aggregantia en/of anticoagulantia, concomitant gebruik van systemische corticosteroïden, > 70 jaar, hoge dosis NSAID, voorgeschiedenis peptisch ulcus en ernstige medische co-morbiditeiten (voornamelijk cardiovasculaire belasting) (3).

Het blijft erg onduidelijk aan hoeveel risicofactoren men moet voldoen om een indicatie te stellen voor PPI gebruik. Indien er helemaal geen risicofactoren aanwezig zijn, is PPI co-therapie niet noodzakelijk. Indien men 2 of meer risicofactoren combineert, is PPI gebruik absoluut wel aan te raden. Zeker bij patiënten met recent doorgemaakt peptisch ulcus is behandeling met NSAID te mijden, en indien toch absoluut noodzakelijk zeker te combineren met een PPI of misoprostol.

#### 1.4. Verschillen tussen beschikbare NSAID

In principe kunnen alle NSAID (dus ook de COX-2-selectieve inhibitoren!) gastro-intestinale ulcera veroorzaken. Het risico op ulcera en ulceratieve complicaties is wel groter voor piroxicam en ketorolac. Met ibuprofen, COX-2-selectieve NSAID (celecoxib, parecoxib en etoricoxib) en misschien nabumeton zou er een lager risico van ulcus en ulcuscomplicaties zijn ten opzichte van de andere NSAID.

Het relatieve gastroprotectieve effect inherent aan COX-2-selectieve NSAID vervalt des te meer wanneer deze genomen worden in combinatie met een lage dosis acetylsalicylzuur. COX-2-selectieve NSAID veroorzaken bovendien ook vaker cardiovasculaire nevenwerkingen in vergelijking met de COX-1 remmers. Derhalve wordt het gebruik van COX-2-selectieve NSAID enkel aangeraden indien er een verhoogd gastro-intestinaal risicoprofiel bestaat.

#### 1.5. Gastroprotectief effect van PPI bij chronisch NSAID gebruik

Het gunstig effect van PPI bij chronisch NSAID gebruik staat niet ter discussie. PPI doen het in deze significant beter dan H2RA en en misoprostol.

##### 1.5.1. *Non-selectieve NSAID (inclusief acetylsalicylzuur) zonder of met PPI*

Combinatie therapie resulteerde in minder ulceratieve complicaties (**RR0.23, CI 95%: 0.14-0.44**) t.o.v. NSAID monotherapie) en in minder symptomatische ulcera (**RR0.11, CI 95%: 0.05-0.24**), gebaseerd op 14 randomized controlled trials (RCT) met globaal matige kwaliteit van evidentie (4).

##### 1.5.2. *Selectieve COX-2-inhibitor zonder of met PPI*

Er is slechts beperkte evidentie voor het benefit van het voorschrijven van een PPI bij opstarten van een COX-2-receptor antagonist (2 RCT, allemaal patiënten met maagulcera in antecedenten). Er werden minder ulceratieve complicaties gerapporteerd bij COX-2-behandelde patiënten met PPI in vergelijking met placebo (bloeding, perforatie, obstructie: **RR0.06, CI 95%: 0.01-0.48** met matige kwaliteit van evidentie) (4).

##### 1.5.3. *Aspirine zonder of met PPI*

Gebaseerd op 5 RCT met matige kwaliteit van evidentie kan men stellen dat PPI gastroprotectief werken bij chronisch acetylsalicylzuur gebruik (5). PPI gebruik resulteerde in minder gastroduodenale ulcera (**RR0.20, CI 95%: 0.13-0.30**) ten opzichte van placebo en in minder gevallen van GI bloeding (**RR0.26, CI 95%: 0.14-0.49**) bij patiënten die een lage dosis acetylsalicylzuur gebruiken. Deze resultaten werden grosso modo bevestigd in een andere meta-analyse met iets bredere inclusiecriteria waarbij ook minder kwalitatieve cohort studies werden geïnccludeerd: **RR 0.27, CI 95%: 0.17-0.42** voor ontstaan van ulcera, **RR 0.50, CI 95%: 0.32-0.80** voor optreden van digestieve bloeding) (6).

Bij patiënten met voorgeschiedenis van maagzweer was er een lagere kans op recidief bij de patiënten met bitherapie.

In de recente LAVENDER studie werd esomeprazole 20 mg/dag vergeleken met placebo bij 430 Oost-Aziatische patiënten onder lage dosis aspirine en met een voorgeschiedenis van hoge

gastro-intestinale ulcera (7). Het risico op recidief ulcus was beduidend lager in de PPI groep vergeleken met placebo (**HR 0.09, CI 95%: 0.02-0.41**).

#### *1.5.4. PPI vs geen PPI bij patiënten die Clopidogrel gebruiken*

Het potente anti-aggregantium clopidogrel verhoogt het risico op gastro-intestinale bloedingen, ook in afwezigheid van lage dosis acetylsalicylzuur (8).

De evidentie voor PPI gebruik bij patiënten onder clopidogrel is voornamelijk gebaseerd op 2 RCT en 1 cohortstudie, algemeen lage kwaliteit van evidentie (9). Minstens 6 maanden opvolging. Meeste patiënten stonden onder dubbele plaatjesremmers, en dus ook onder het potentieel ulcerogene aspirine. Het risico op bloeding in deze studies bij clopidogrel in combinatie met PPI was beduidend lager dan bij clopidogrel met placebo (**OR 0.24, CI 95%: 0.09-0.62**). De combinatie PPI en clopidogrel resulteerde niet in een verhoogd risico op cardiovasculaire complicaties.

#### 1.6. PPI bij kortdurend NSAID gebruik

Het risico op gastro-intestinale complicaties is constant in de tijd, en aanwezig bij zowel kortdurend gebruik als bij chronisch gebruik. Daarom gelden dezelfde preventieve voorschriften en indicaties voor PPI als bij chronisch NSAID gebruik, waarbij het gastro-intestinaal risicoprofiel van de patiënt het meeste doorweegt.

#### 1.7. Discussie

Er bestaat geen discussie over het nut van PPI ter preventie van NSAID-geïnduceerde gastro-intestinale inflammatie en ulceratie, en van complicaties ten gevolge deze ulcera. Er is echter geen eenduidige richtlijn die aangeeft bij wie PPI therapie ook effectief aangewezen en zinvol is.

De Engelse NICE richtlijn adviseert een PPI te gebruiken gedurende NSAID therapie bij alle patiënten met osteoartritis en reumatoïde artritis gedurende de volledige duur van de behandeling (2). Voor alle andere indicaties wordt het gebruik van PPI geadviseerd bij aanwezigheid van gastro-intestinale risicofactoren.

De richtlijn van het ACG en AGA zegt dat PPI gastroprotectie aangewezen is bij **alle** patiënten die chronisch NSAID of acetylsalicylzuur gebruiken **en** die verhoogd risico hebben om een gecompliceerd peptisch ulcus door te maken (3, 10). Bij patiënten met verhoogd gastro-intestinaal risicoprofiel die geen cardiovasculair risico kennen kan de voorkeur gegeven worden aan een COX-2-selectieve NSAID in combinatie met PPI (4).

Chronisch gebruik van lage doses acetylsalicylzuur (bv. om cardiovasculaire redenen) verhoogt net zo goed als de klassieke NSAID de kans op gastro-intestinale complicaties zoals bloedingen (RR2.07 in de grootste meta-analyse tot heden (3)). Specifiek voor patiënten die een lage dosis acetylsalicylzuur gebruiken zijn er eveneens aanwijzingen dat PPI het ontstaan van ulcera en hun complicaties kunnen voorkomen. Gezien de omvang van de populatie die preventief aspirine gebruikt, is er geen concrete aanbeveling om onder alle omstandigheden PPI te gebruiken, tenzij er effectief een patiëntgebonden verhoogd risico bestaat.

In een gemeenschappelijk consensus document uitgaande van de ACG en de AHA, wordt het gebruik van PPI bij patiënten onder clopidogrel en met een verhoogd gastro-intestinaal risicoprofiel aangeraden, routinegebruik bij patiënten zonder risicoprofiel wordt afgeraden (8). Een verhoogd risicoprofiel omvat hier de volgende factoren: voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloedingen, hogere leeftijd, concomitant gebruik van corticosteroiden, anticoagulantia of NSAID inclusief lage dosis aspirine, en *Helicobacter pylori* infectie.

Gezien de meeste patiënten die behandeld worden met clopidogrel eveneens aspirine gebruiken, zal men bij dubbele anti-aggregantia therapie vrij snel beslissen om een PPI te associëren.



### 1.8. Aanbevelingen

- Patiënten met gastro-intestinaal risicoprofiel: voorgeschiedenis peptisch ulcus, leeftijd >70 jaar, gebruik van bloedverdunners, gebruik van corticosteroïden en ernstige cardiovasculaire comorbiditeit. Het is niet duidelijk aan hoeveel factoren men moet voldoen om aan een hoog risico te komen. Een voorgeschiedenis van peptisch ulcus weegt het zwaarste door (indien aanwezig steeds hoog risico).
- PPI worden best voorgeschreven bij patiënten die worden opgestart met NSAID en die een verhoogd gastro-intestinaal risicoprofiel kennen, ongeacht de duur van de NSAID therapie. Indien er geen cardiovasculair risicoprofiel bestaat kan voorkeur worden gegeven aan een COX-2-selectieve NSAID, opnieuw in combinatie met een PPI zo er een verhoogd gastro-intestinaal risico bestaat. Bij cardiovasculaire risicofactoren kunnen non-selectieve NSAID gebruikt worden in combinatie met een PPI bij gastro-intestinaal risico.
- Deze aanbevelingen gelden ook voor het chronisch gebruik van lage dosis acetylsalicylzuur.
- PPI worden best voorgeschreven aan patiënten die clopidogrel gebruiken in combinatie met lage dosis acetylsalicylzuur, en aan patiënten die clopidogrel gebruiken in aanwezigheid van gastro-intestinale risicofactoren.

## 2. Een behandeling met PPI afbouwen of stoppen: deprescribing (juryvraag 8)

### 2.1. Inleiding

PPI horen tot de meest voorgeschreven farmaca wereldwijd, zeker bij oudere patiënten (boven de leeftijd van 60 jaar 3.5x meer kans om PPI te gebruiken). Een recente review suggereert dat PPI in 39 tot 63% van de gevallen ongepast worden voorgeschreven.

Gezien de controverse aangaande de lange termijn risico's verbonden aan chronisch PPI gebruik en de gigantische gezondheids-economische belasting die PPI's vertegenwoordigen, is de zoektocht naar een methodologie om PPI gebruik efficiënt te onderbreken bijzonder relevant.

**Deprescribing** verwijst naar het geplande en gesuperviseerde proces van het traag afbouwen of stoppen van een medicijn dat potentieel nadelig zou kunnen zijn of dat geen zinvol effect meer heeft (11) (12). Deprescribing heeft als doel polyfarmacie en ongepast gebruik te vermijden.

**Intermittent PPI** gebruik houdt in dat het product gedurende welbepaalde tijdsperiodes dagelijks wordt gebruikt om symptoomcontrole te bekomen. **On demand** of "zo nodig" gebruik verwijst naar dagelijks gebruik van PPI tot symptoomcontrole wordt bekomen om nadien terug te stoppen tot de klachten eventueel terug zouden komen.

### 2.2. Rationale deprescribing: ongepast PPI gebruik

PPI gebruik kan ongepast genoemd worden als er geen gekende indicatie aanwezig is, of wanneer er bij een relatieve indicatie (zie 1.2.1) geen poging tot afbouw of stopzetten wordt ondernomen. De prevalentie van ongepast PPI gebruik is controversieel maar zou zich situeren tussen 39 en 63% van de gebruikers (13). In een ambulante setting gebruikte 33% van de patiënten die een PPI namen ongepast de therapie, in een hospitaalsetting liep dit op tot 75% van de nieuw opgestarte PPI gebruikers (14). Men heeft ook vastgesteld dat PPI gestart tijdens een hospitalisatie in bijna de helft van de gevallen na ontslag ongepast worden verder gezet (15).

Het is ook opvallend dat het gebruik van PPI blijft toenemen, terwijl de prevalentie van gastro-oesofageale reflux ziekte grosso modo stabiel blijft (16).

De oorzaken van ongepast PPI gebruik kunnen gezocht worden bij arts en patiënt. De voorschrijver percipieert PPI vaak als onschuldige medicijnen waardoor de opvolging minder rigoureuus verloopt. Zeker huisartsen zijn vaak terughoudend om een voorschrift van een collega specialist te bekritisieren of aan te passen. We weten ook dat veel patiënten PPI tegen medisch advies in verder gebruiken of continueren.

De belangrijkste consequentie van ongepast PPI gebruik is de polyfarmacie, met risico op malcompliance, nevenwerkingen, medicatie interacties en inname fouten. Ook gezondheids-economisch zijn er belangrijke implicaties.

### 2.3. Doelgroep deprescribing

De beslissing om een PPI af te bouwen is afhankelijk van de indicatie voor het PPI gebruik, en een risico-baten analyse bij de individuele patiënt (12).

#### 2.3.1. *Bij wie wel volledige afbouw beogen?*

Deprescribing wordt aangeraden bij patiënten met dyspepsie, nonerosieve reflux ziekte en bij geheelde oesofagitis (Los Angeles classificatie graad A of B). Indien dit niet mogelijk blijkt wordt aangeraden de aanwezigheid van pathologische gastro-oesofageale reflux te objectiveren middels pH-metrie. Dit voornamelijk gezien een groot deel van de therapiehardnekkige reflux patiënten bij verder onderzoek een functioneel probleem blijkt te hebben, zeker bij meer atypische klachten (inclusief laryngofaryngeale reflux) en indien er geen duidelijke reflux-predispositie aanwezig is (hiatus hernia, obesitas, ernstige levensstijl afwijkingen zoals alcoholisme).

### 2.3.2. *Bij wie is onderhoudstherapie aangewezen?*

De laagst effectieve dosis dient te worden gezocht indien onderhoudstherapie is aangewezen, zoals bij Barrett slokdarm, ernstige erosieve oesofagitis (Los Angeles classificatie graad C of D), PPI-responsieve eosinofiele oesofagitis, chronisch NSAID gebruik en Zollinger-Ellison syndroom (12). Dosisreductie tot standaarddosissen is bij de meeste reflux patiënten mogelijk zonder symptoomrecidief. Maximale doses zijn enkel absoluut geïndiceerd bij patiënten met Zollinger-Ellison syndroom.

## 2.4. Praktisch deprescribing

Er bestaan verschillende strategieën om PPI af te bouwen en/of stop te zetten. Bij elke vorm van deprescribing kan als algemeen advies gegeven worden dat non-farmacologische interventies het succes van de gebruikte strategie mee kunnen bepalen, waarbij gewichtsreductie bij obesitas en mijden van uitlokkende dieetfactoren mee bepalend zijn.

### 2.4.1. *On demand gebruik*

On demand gebruik leidt logischerwijs tot een belangrijke reductie in pilgebruik (**mean difference -3.79, 95% CI -4.73 tot -2.84**) waarbij op langere termijn de kosten voor patiënt en maatschappij gedrukt worden (hoewel dit niet gerapporteerd wordt in de Cochrane review) (17). On demand gebruik verhoogt de kans op onvoldoende symptoomcontrole vergeleken met continu gebruik (**RR 1.71, 95% CI: 1.31-2.21**) en op het ontstaan van oesofagitis bij endoscopische controle (**RR 30.59, 95% CI: 1.84-508.91**), hoewel de kwaliteit van de data als laag werd ingeschat (17). Belangrijke nuance is natuurlijk dat recidief na stoppen van PPI op zich te verwachten valt bij veel reflux patiënten, dit vormt dan ook het uitgangspunt van de on demand therapie.

Er wordt in de beschikbare literatuur weinig aandacht geschonken aan de gemiddelde duur van de klachtenvrije intervallen bij on demand therapie, wat voor kosten-baten inschatting nochtans een belangrijke parameter is. Wel wordt gesproken over het gemiddelde aantal pillen per dag (waarbij on demand therapie overeen zou komen met ongeveer 0.3 pillen per dag).

### 2.4.2. *Volledig stoppen*

Ook abrupt stoppen van een PPI leidt tot minder symptoomcontrole (**RR 3.02, 95% CI: 1.74-5.24**) en meer risico op oesofagitis (**RR 3.41, 95% CI: 1.91-6.09**). De kwaliteit van data scoort hier echter zeer laag en is slechts gebaseerd op 1 studie (17).

Abrupt onderbreken van een PPI kan leiden tot rebound maagzuur hypersecretie, secundair aan de nazinderende hypergastrinemie die zich meestal instelt bij chronisch PPI gebruik. Dit leidt bij meer dan de helft van de gebruikers ook tot dyspeptische klachten. Taperen van de dosis (b.v. halve dosis gedurende 2 weken) wordt doorgaans beter verdragen (18). Het is belangrijk de patiënt te informeren over de mogelijkheid van een tijdelijk recidief van de klachten door rebound hypersecretie kort na stoppen van de behandeling, om te vermijden dat PPI onmiddellijk terug worden geïntroduceerd (12).

### 2.4.3. *Step-down*

Sommige richtlijnen adviseren om indien mogelijk PPI te vervangen door een histamine-2-receptor antagonist (H2RA) als deprescribing strategie. Er bestaat echter amper literatuur om dit te verdedigen. Eén Noorse studie bij PPI responsieve reflux patiënten beschrijft een belangrijke reductie in symptoomcontrole bij patiënten die van PPI naar H2RA werden gewisseld (32% vs. 72%,  $P < 0.0001$ ) (19).

## 2.5. Factoren die deprescribing bemoeilijken

Vaak worden PPI gestart door een specialist bv. na het verrichten van een gastroscopie. Het is voor de huisarts niet altijd makkelijk om in te schatten of afbouwen tot stop verstandig is bij de patiënt. Er zijn ook (weliswaar ongevalideerde) patiënt-gebonden factoren die deprescribing bemoeilijken. Zo wordt PPI gebruik vaak als middel gezien om een onangepaste levensstijl te blijven hanteren (bv roken, alcohol, ongezond dieet). Onvoldoende voorlichting over het risico op ontwikkelen van slokdarmcarcinoom bij reflux klachten kan leiden tot carcinofobie en angst om de behandeling stop te zetten.

## 2.6. Discussie

Indien PPI niet in onderhoudstherapie genomen moeten worden, is er voldoende argumentatie om deprescribing tot on demand gebruik als voorkeursstrategie te verdedigen, en indien dit niet haalbaar lijkt dosistapering tot de minimaal werkzame posologie. Indien er wel reden is tot onderhoudstherapie dient de laagst effectieve dosis gezocht te worden.

Het is de verantwoordelijk van de arts om actief na te gaan of de indicatie voor een PPI en de duur van de behandeling gewettigd is. Indien er geen harde indicatie bestaat voor onderhoudstherapie dient deprescribing nagestreefd te worden. Een kritische evaluatie van PPI gebruik dient zeker te gebeuren 4-8 weken na het initiële voorschrift, en bij de eerste controle na ontslag uit het ziekenhuis.

Er is vooral nood aan sensibilisatie van gastro-enterologen en huisartsen om het PPI gebruik van hun patiënten telkenmale kritisch te evalueren. Brede informatiecampagnes en praktische nationale richtlijnen die helpen beslissen bij wie en hoe deprescribing kan gebeuren zijn cruciaal, maar voorlopig enkel (nog maar recent) uitgegeven in Canada (11) en de Verenigde Staten (12). Alleen zo kan ongepast PPI gebruik worden geëradiceerd en kunnen de gezondheids-economische uitgaven rondom het gebruik van PPI worden gesaneerd. Het gedisciplineerd correct voorschrijven van PPI zal bovendien leiden tot een correcte inschatting van het risico-baten profiel van deze producten, en een zuiverdere inschatting van hun therapeutisch effect.

Een belangrijke overweging in dit ganse verhaal is dat reflux ziekte een verzamelnaam is voor een aantal pathofysiologisch verschillende entiteiten, iets waar in de beschikbare literatuur onvoldoende rekening mee wordt gehouden. Vooral de overlap met functionele slokdarmaandoeningen zoals functionele pyrosis en zuurgevoelige oesofagus verdient meer aandacht, aangezien PPI in deze context vaak ongepast worden aangehouden. Er is nood aan goed geconstrueerde gerandomizeerde gecontroleerde studies die verschillende deprescribing strategieën testen in verschillende reflux ziekte subtypes (nonerosieve reflux ziekte, erosieve reflux ziekte, zuurgevoelige oesofagus, functionele pyrosis).

### **3. Referenties**

1. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, et al. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500-14.
2. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. NICE Guideline. 2015.
3. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):728-38.
4. Yuan JQ, Tsoi KK, Yang M, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(12):1262-75.
5. Mo C, Sun G, Lu ML, et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5382-92.
6. Tran-Duy A, Vanmolkot FH, Joore MA, et al. Should patients prescribed long-term low-dose aspirin receive proton pump inhibitors? A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2015;69(10):1088-111.
7. Sugano K, Choi MG, Lin JT, et al. Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: the LAVENDER study. *Gut*. 2014;63(7):1061-8.
8. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2533-49.
9. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart*. 2015;2(1):e000248.
10. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152(4):706-15.
11. Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017;63(5):354-64.
12. Targownik L. Discontinuing Long-Term PPI Therapy: Why, With Whom, and How? *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):519-28.
13. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, et al. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med*. 2017;37:19-24.
14. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. *Am J Manag Care*. 2010;16(9):e228-34.
15. Ladd AM, Panagopoulos G, Cohen J, et al. Potential costs of inappropriate use of proton pump inhibitors. *Am J Med Sci*. 2014;347(6):446-51.
16. Naunton M, Peterson GM, Deeks LS, et al. We have had a gutful: The need for deprescribing proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43(1):65-72.
17. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD011969.
18. Haastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM, et al. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. *Fam Pract*. 2014;31(6):625-30.
19. Hansen AN, Wahlqvist P, Jorgensen E, et al. Six-month management of patients following treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms -- a Norwegian randomized, prospective study comparing the costs and effectiveness of esomeprazole and ranitidine treatment strategies in a general medical practitioners setting. *Int J Clin Pract*. 2005;59(6):655-64.





Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,  
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI

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

Drukwerk: RIZIV