

Gastro-oesofagale refluxziekte: continue of 'on demand' behandeling met PPI's?

Klinische vraag

Wat is het effect op gastro-oesofagale refluxklachten van een behandeling met PPI's 'on demand' (op geleide van klachten) in vergelijking met continue toediening of toediening gedurende afgebakende periodes?

Duiding

M. Van de Castele

Bespreking van

Pace F, Tonini M, Pallotta S, et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:195-204.

Achtergrond

In de inleiding van de publicatie worden de verschillende mogelijke vormen van refluxziekte opgesomd: refluxziekte waarbij geen endoscopie wordt uitgevoerd (met in dit geval empirische behandeling) of refluxziekte die bevestigd wordt door endoscopie waarbij ofwel een intact slijmvlies van de slokdarm (NERD= non-erosive reflux disease) ofwel een geërodeerd slijmvlies (EO= erosive oesophagitis) wordt vastgesteld. Slokdarmerosies worden verder ingedeeld in lichte erosies en zware erosies, wat een verschillende therapeutische aanpak tot gevolg heeft. Vermits de optimale behandeling van refluxziekte niet vaststaat, poogt deze meta-analyse het voordeel van PPI's 'on demand' te evalueren versus placebo of continu gebruik van PPI's.

Methodologie

Systematische review zonder meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

Volledig gepubliceerde gecontroleerde klinische studies uit MEDLINE (1966-2006) en de Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Geselecteerde studies

- studies die een 'on demand'-behandeling vergelijken met placebo of continue behandeling bij gastro-oesofagale reflux
- van de 33 gevonden studies werden 17 studies weerhouden omdat hier alle gegevens beschikbaar waren
- het 'on demand' PPI-gebruik werd vergeleken met placebo of met continu PPI-gebruik, na een eerste periode van continu PPI-gebruik gedurende vier tot acht weken
- bij een 'on demand'-toediening van PPI's, worden PPI's gebruikt vanaf het moment dat de refluxklachten recidiveren en zolang ze nodig zijn om een goede symptoomcontrole te verkrijgen (wordt ook 'step-in' schema genoemd)
- bij een continue toediening van PPI's worden gedurende het ganse jaar, zelfs jaren na elkaar, ononderbroken PPI's ingenomen.

Bestudeerde populatie

- zeventien studies in gastro-enterologische praktijken en slechts drie in huisartspraktijken
- patiënten met refluxziekte waarbij al dan niet een endoscopie werd uitgevoerd
- steeds vooraf continu behandeld met een PPI gedurende vier tot zes weken voor een eerste episode van reflux
- de meeste studies includeerden patiënten met NERD; slechts twee studies includeerden patiënten zonder voorafgaande gastroscopie (één bij huisartsen en één bij gastro-enterologen)
- in de zeventien weerhouden studies mochten steeds antacida als noodmedicatie gebruikt worden.

Uitkomstmeting

Tijd tot stopzetting van de 'on demand'-behandeling omwille van de weigering deze behandeling verder te zetten.

Resultaten

De resultaten worden weergegeven volgens de vastgestelde oesofagale letsels of de afwezigheid van diagnostische op-puntstelling en de behandelingen waartussen vergeleken werd (zie tabel). In meerdere studies worden PPI's aan verschillende doses toegediend.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de 'on demand'-behandeling met de huidige beschikbare PPI's even effectief is als de langetermijn-behandeling bij patiënten met NERD of met lichte erosieve oesofagitis of bij patiënten zonder voorafgaande gastroscopie (empirisch). Bij patiënten met (ernstige) erosieve oesofagitis was het continue gebruik van PPI's dan weer effectiever.

Financiering: niet vermeld

Belangenvermenging: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Tabel: Studieresultaten uitgedrukt in percentage patiënten dat de behandeling wenst verder te zetten, in functie van het type refluxziekte en de behandelingen waartussen vergeleken wordt.

Te vergelijken behandelingen	Type refluxziekte	Aantal studies (aantal patiënten)	Wens om behandeling verder te zetten in % behalve ^c en ^d
'On demand' PPI versus placebo	NERD	4 (2009)	70-94 vs 48-72 ^a
	NERD en/of lichte EO	2 (987)	99 vs 90 ^a et 88 vs 64 ^a
	niet onderzocht	1 (181)	81 vs 61 ^a
'On demand' PPI versus continu PPI	NERD	1 (622)	93 vs 88 ^a
	NERD en/of lichte EO	1 (176)	75 vs 87 ^c
	EO	1 (477) ^e	51 vs 81 ^{b,d}
	niet onderzocht	1 (1902) ^f	52 vs 83 ^b

^a: on demand PPI versus vergelijkende behandeling statistisch significant;

^b: statistisch significant voordeel van continu PPI ten opzichte van 'on demand' PPI;

^c: uitkomstmaat= symptomatische genezing;

^d: uitkomstmaat= endoscopische genezing;

^e: met een studie (n=322) zonder placebo-arm die geen verschil toonde tussen twee 'on demand' PPI's;

^f: deze studie had ook een arm met ranitidine 300 mg.

Referenties: zie blz. 15

Methodologische beschouwingen

Zoals de auteurs zelf aangeven, gaat het om een systematische review waarbij pooling van de resultaten niet mogelijk is, dus geen meta-analyse. De zeventien geïncludeerde onderzoeken gebruiken verschillende uitkomstparameters voor symptoomcontrole van refluxziekte en de gebruikte doses PPI zijn niet altijd equivalent. De studieprotocollen van de weerhouden studies zijn eveneens verschillend: vergelijking van PPI's 'on demand' versus placebo, versus H₂-antihistaminica, versus andere PPI's 'on demand' (zonder placebogroep in de studie), versus continue toediening van PPI's of zelfs niet-vergelijkende studies. De auteurs vermelden geen kwaliteitsscore van de weerhouden studies maar onderzoeken wel de heterogeniteit van deze studies. De onderzochte patiëntengroepen waren eveneens heterogeen. In de meeste studies werden NERD-patiënten geïncludeerd (50 tot 70% van de patiënten met GERD). Deze NERD-populatie is op zich ook heterogeen: het gaat om patiënten met zure hypersecretie, normale zuursecretie, met of zonder typische refluxklachten. Het is de tweede categorie patiënten die de hoogste frequentie van respons op PPI vertoont.

De basisidee van deze literatuurstudie is niet nieuw: reeds in 2004 verscheen in hetzelfde tijdschrift de boodschap dat 'on demand'-behandeling met PPI's zinvol is¹. 'On demand' PPI-behandeling vervangt periodische toediening van PPI's of zelfs continue PPI-toediening¹. Nieuw is wel dat de auteurs nagingen of de patiënten wensten verder te gaan met het gekozen PPI-schema in functie van de ernst van de endoscopische bevindingen.

Bespreking van de resultaten

Afwezigheid van slokdarmerosies bij refluxziekte (NERD) komt het frequentst voor: tot 70% van de gastroscopieën die voor refluxziekte worden uitgevoerd². De kernboodschap van deze review bevestigt de tien jaar oude boodschap van een door een firma gesponsorde Workshop (1997) dat non-stop PPI-behandeling niet echt nodig is voor NERD en lichte refluxoesofagitis³. Bij behandeling met PPI's blijft een goede symptoomcontrole op lange termijn de boodschap. Deze tien jaar oude aanbeveling om in al deze frequent voorkomende situaties van refluxziekte de non-stop PPI-behandeling te verlaten, is lange tijd dode letter gebleven: de PPI-terugbetaling bleef nog vele jaren na 1997 gebaseerd op non-stop behandeling.

'On demand' PPI-toediening is niet aangewezen in alle refluxsituaties. Sommige experts hebben aanbevolen om bij NERD of lichte erosies 'on demand' PPI te verlaten wanneer de symptomen te vaak terugkomen: zij raden aan de

dosis PPI op te drijven tot er een klinische respons is, om nadien progressief af te bouwen en hierna zo mogelijk intermitterend toe te dienen⁴. Dit vormt de basis van de zogenaamde 'step-up' en 'step-down' behandelingschema's van refluxziekte^{3,4}.

Voor zware erosies van de slokdarm geven de auteurs aan dat de refluxpatiënten niet geneigd waren om 'on demand' PPI verder in te nemen. Deze vaststelling loopt parallel met het feit dat het risico van recidiverende erosies bij dit type zware refluxziekte te hoog ligt³. Continue PPI-behandeling in het (minder frequente) geval van ernstige oesofagitis blijft wenselijk⁵, ook volgens de auteurs van deze review.

Het effect van *Helicobacter pylori* eradicaatie werd niet onderzocht in deze studie. Het blijft tot op heden nog controversieel of, in geval van refluxklachten, *H. pylori* eradicaatie op termijn tot een betere symptoomcontrole leidt.

Voor de praktijk

Deze systematische review laat niet meteen toe om conclusies te trekken voor de dagelijkse praktijk. De auteurs van deze studie formuleren aanbevelingen die overeenkomen met deze van consensuspanels van experts:

- voor refluxpatiënten met lichte erosies van de slokdarm of die geen gastroscopie ondergaan, is 'on demand' PPI-toediening even effectief als een continue behandeling met PPI's. Symptoomcontrole is hier primordiaal. 'Step-up'- en 'step-down'-behandeling met PPI's komen niet aan bod in deze studie, maar deze benadering wordt wel in consensusrapporten aangeraden. Het voordeel van een 'step-up'- en 'step-down'-aanpak is dat patiënten episodisch PPI's innemen en niet steeds wachten tot de volgende refluxklacht optreedt (wat per definitie gebeurt met PPI 'on demand', synoniem 'step-in'). Op de consensusvergadering van het RIZIV⁶ kwam men tot dezelfde conclusie: in geval van symptomatische verbetering met de initiële therapie, kan verder 'on demand' behandeld worden.
- voor zware refluxpatiënten, dat wil zeggen patiënten met ernstige erosies van de slokdarm, is continue PPI-behandeling te verkiezen zowel voor symptoomcontrole als voor genezing van recidiverende erosies. Hier wordt dus 'on demand' PPI-gebruik afgeraden en neemt de patiënt best continu PPI's in, zoals ook de auteurs uit deze studie afleiden. Zelfs als de patiënt lange tijd zonder refluxklachten is, blijft hij zijn PPI-behandeling best verder innemen. Ook hier kwam de RIZIV-consensusvergadering tot hetzelfde besluit: in geval van oesofagitis graad C-D voor GORD, lijkt 'on demand' therapie niet aangewezen.

Besluit Minerva

De methodologische kwaliteit van dit systematische literatuuroverzicht is gering en de heterogeniteit op klinisch vlak is groot (populaties, meetinstrumenten, gebruikte dosis van PPI's). Het is niet mogelijk om een meta-analyse met pooling van alle gegevens uit te voeren. Ook al zijn sommige studieresultaten statistisch significant, het bewijs ervan kan niet als definitief aanzien worden. We blijven dus, net zoals de consensusvergadering van het RIZIV, op het niveau van expertconsensus: in geval van oesofagitis graad 0, A of B of zonder voorafgaande gastroscopie, kan een behandeling 'on demand' verdergezet worden; in geval van oesofagitis graad C - D door GORD, is behandeling 'on demand' niet aangewezen.