

Kennisdocument Protonpompremmers

Dit kennisdocument kan gebruikt worden bij de overweging voor het continueren, verminderen of stoppen van protonpompremmers (PPI's) bij mensen ≥ 70 jaar in de context van de behandeling van maagklachten, preventie van maagcomplicaties en bijwerkingen. Alle aanbevelingen gaan uit van chronisch gebruik van PPI's.

Scope Niet-medicamenteuze adviezen vallen buiten de reikwijdte van dit kennisdocument.

Aanbevelingen minderen en stoppen medicatie

Overweeg dosisverlaging of stoppen van protonpompremmers bij

- gebruik maximale dosering bij peptische ulcera of oesofagitis

Overweeg stoppen met protonpompremmers bij

- afwezigheid van indicatie
- incidentele bijwerkingen (maag-darminfecties, klinische verschijnselen van vitamine B₁₂-deficiëntie en/of hypomagnesiëmie, nierschade, osteoporotische fracturen)

Wijze van afbouw

- stop een protonpompremmer niet in 1 keer, maar bouw af in stappen
- overweeg na 1 jaar een nieuwe poging als afbouwen van de protonpompremmer niet is gelukt

Continueer gebruik protonpompremmers bij

- barrettoesofagus, zollinger-ellisonsyndroom, oesofagitis graad C of D
- indicatie voor maagbescherming

Aanbevelingen minderen en stoppen medicatie

Overweeg stoppen protonpompremmers bij

- **chronisch gebruik maximale dosering bij peptische ulcera of oesofagitis** [noot 1]
 - Ga na of de protonpompremmer in maximale dosering gedurende ≥ 8 weken wordt gebruikt [tabel 1]
 - Ga na voor welke indicatie de protonpompremmer wordt gebruikt
 - Indien de indicatie is peptische ulcera of oesofagitis, bouw de protonpompremmer dan af volgens onderstaand stappenplan naar lagere dosering of zo mogelijk geheel.
 - Evalueer na 4 en 12 weken of de klachten niet verergeren, pas zo nodig de dosering aan.

Overweeg stoppen protonpompremmers bij

- **afwezigheid van indicatie** [noot 2]
 - Ga na wanneer het eerste voorschrift voor een protonpompremmer gegeven werd en evalueer of er nog een indicatie is.
 - Indien er geen indicatie voor een protonpompremmer meer aanwezig is, bouw dan de protonpompremmer af volgens onderstaand stappenplan.
 - Indien 4 weken na afbouw van de protonpompremmer nog klachten persisteren, overweeg dan bepaling van *Helicobacter pylori*.
- **incidentele bijwerkingen (maag-darminfecties, klinische verschijnselen van vitamine B₁₂-deficiëntie en/of hypomagnesiëmie, nierschade, osteoporotische fracturen)** [noot 3]

Bij langdurig gebruik van protonpompremmers is er een (zeer) kleine kans op bijwerkingen zoals maag-darminfecties (met name *Clostridium difficile*), vitamine B₁₂-deficiëntie, nierschade en fracturen van heup, wervel of pols. Wees ook bedacht op maagcarcinoom. Bij harde indicaties zoals maagbescherming, barretoesofagus, zollinger-ellisonsyndroom en oesofagitis graad C en D is dit verhoogde risico geen reden voor afbouw van de protonpompremmer. Indien de genoemde bijwerkingen klinisch manifest worden, handel dan als volgt.

 - Bij harde indicatie, weeg het effect van de protonpompremmer af tegenover de ernst van de bijwerking.
 - Indien geen (harde) indicatie meer aanwezig is, bouw dan de protonpompremmer af volgens onderstaand stappenplan.

Wijze van afbouw [noot 4]

- **Stop een protonpompremmer niet in 1 keer, maar bouw af in stappen** [noot 6]
 - Halveer de dosis protonpompremmer elke week totdat patiënt 1 × daags een halve standaarddosis gebruikt [tabel 1].
 - Stop dat gebruik na 1 week helemaal.
- **Bij klachten tijdens afbouwen of na het stoppen (mogelijk door reboundeffect)**
 - Adviseer gedurende 3 weken zo nodig een antacidum te gebruiken en dit daarna te stoppen.
 - Adviseer bij hinderlijke recidiverende klachten ondanks adequate dosering van antacida gedurende 1 maand te starten met een H₂-receptorantagonist zo nodig.
 - Adviseer de H₂-receptorantagonist daarna te stoppen en weer uit te komen met een antacidum.
- **Overweeg na 1 jaar een nieuwe poging als afbouwen niet is gelukt**
 - Een afbouw- of stoppoging kan vaker dan 1 keer geprobeerd worden, behalve bij harde indicaties voor chronisch gebruik van een protonpompremmer.

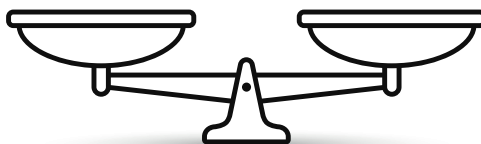
Continueer protonpompremmer bij

- **barretoesofagus, zollinger-ellisonsyndroom, oesofagitis graad C of D of indicatie voor maagbescherming** [noot 5]

Chronisch gebruik van protonpompremmers is alleen geïndiceerd bij barretoesofagus, zollinger-ellisonsyndroom, oesofagitis graad C of D, of een indicatie voor maagbescherming

Tabel Doseringen protonpompremmers

Protonpompremmer	Maximale dosering*	Normdosering	½ normdosering
Omeprazol	1 dd 40 mg	1 dd 20 mg	1 dd 10 mg
Esomeprazol	1 dd 40 mg	1 dd 20 mg	1 dd 10 mg
Lansoprazol	1 dd 30 mg	1 dd 30 mg	1 dd 15 mg
Pantoprazol	2 dd 40 mg	1 dd 40 mg	1 dd 20 mg
Rabeprazol	1 dd 20 mg	1 dd 20 mg	1 dd 10 mg
Bij Zollinger-ellisonssyndroom kunnen hogere maximale doseringen worden toegepast:			
Omeprazol	120 mg		
Esomeprazol	160 mg		
Lansoprazol	180 mg		
Pantoprazol	> 160 mg		
Rabeprazol	120 mg		



Weeg voor- en nadelen tegen elkaar af

Overwegingen vóór minderen en stoppen

Peptische ulcera en oesofagitis

In de herziene STOP-START-NL wordt aanbevolen om bij ouderen met peptische ulcera of oesofagitis de protonpompremmer te stoppen of de dosering te verlagen indien zij ≥ 8 weken de maximale therapeutische dosering gebruiken [noot 4].

(Risico op) osteoporose

Bij langdurig gebruik van protonpompremmers is er een licht verhoogd risico op heup-, wervel- en polsfracturen. Indien protonpompremmers zijn geïndiceerd, gebruik dan een zo laag mogelijk dosering indien er sprake is van osteoporose of risico op osteoporose [noot 3].

Afwezigheid van indicatie

Chronisch gebruik van een protonpompremmer zonder indicatie is niet wenselijk [noot 3].

Een veel voorkomend voorbeeld is dat een protonpompremmer is voorgeschreven in verband met het gebruik van potentieel ulcerogene medicatie zoals acetylsalicylzuur, maar niet gestopt is na een switch naar een vitamine K-antagonist, DOAC of clopidogrel [noot 2].

Bijwerkingen bij chronisch gebruik

Bij chronisch gebruik van een protonpompremmer is het risico op bijwerkingen zoals vitamine B₁₂-deficiëntie, hypomagnesiëmie, heup-, wervel- en polsfractuur, maag-darminfectie, maagcarcinoom en nierschade licht verhoogd.

Wens van patiënt om te stoppen

De wens om minder medicijnen te gebruiken of te stoppen met protonpompremmers.

Overwegingen tegen minderen en stoppen

Indicaties voor chronisch gebruik van protonpompremmers

Chronisch gebruik van PPI is geïndiceerd bij barrettoesofagus, Zollinger-Ellisonsyndroom, oesofagitis graad C of D, of een indicatie voor maagbescherming [noot 5].

Wens van patiënt om te continueren

De wens om geen wijzigingen aan te brengen in het medicijngebruik

Wat is bekend over minderen en stoppen van protonpompremmers bij ouderen?

Afwezigheid indicatie [noot 2]

Er is consistent bewijs dat globaal 30% van de chronische gebruikers van maagzuurremmers kan stoppen en dat 40% kan minderen met het gebruik. Er zijn geen patiëntkenmerken die voorspellen of een afbouw poging succesvol zal zijn [NHG 2021a].

Minderen en stoppen van protonpompremmers bij ouderen [noot 7]

- Effectieve interventies voor het afbouwen van PPI's zijn herhaald sturen van informatiemateriaal naar alle patiënten en betrokken artsen en apothekers, gerichte farmacotherapeutische analyse door de openbaar apotheker in samenwerking met de huisarts en een door de geriater geleide interventie in een acute opnamefaciliteit in een ziekenhuis.
- Bij ouderen die niet eerder een afbouw- of stoppoging hebben ondernomen, geen indicatie hebben voor chronisch PPI-gebruik, zonder gastro-intestinale klachten en zonder angst voor het stoppen van medicatie is succesvolle afbouwen van PPI's mogelijk na consult door een apotheker.
- Protonpompremmers en psychofarmaca zijn de geneesmiddelgroepen die het moeilijkst zijn om te minderen of te stoppen.

Noot [4] Afbouw- of stoppoging meerdere keren mogelijk [noot 7].

De recentelijk herziene STOP-START-NL adviseren om bij ouderen met peptische ulcera of oesofagitis de dosering PPI te verlagen of te stoppen indien een maximale therapeutische dosering > 8 weken wordt gegeven. Dit stopadvies geldt niet voor ouderen met een barrettoesofagus.

Noten

Noot [1]: Gering geschatte resterende levensverwachting

De STOPPFrail-criteria geven aan wanneer minderen of stoppen van potentieel ongewenste medicatie aan de orde is bij kwetsbare oudere patiënten: eindstadium irreversibele ziekte; levensverwachting < 1 jaar; ernstige functionele en/of cognitieve verslechtering; bestrijding van symptomen heeft prioriteit boven preventie van ziekteprogressie.

De STOPPFrail-criteria adviseren de dosering van protonpompremmers (PPI's) te verlagen als de maximale therapeutische dosis ≥ 8 weken gebruikt wordt en terug te keren naar de hogere dosering als de dyspeptische klachten persisteren [Lavan 2017]. Voor dit advies kan echter geen actuele onderbouwing gevonden worden. De genoemde referentie, British National Formulary (BNF) 2014, is niet meer raadpleegbaar en BNF 2020 vermeldt het advies niet. Om deze reden is dit advies niet opgenomen in dit kennisdocument.

Noot [2]: Afwezigheid indicatie

In 2016 gebruikte 72% van de Nederland bevolking maagzuurremmers, waarvan 99% PPI's. Bij ongeveer de helft was sprake van chronisch gebruik, dat wil zeggen > 180 dagen per jaar. Veelal ontbraken indicaties voor chronisch PPI-gebruik. Onnodig chronisch gebruik kan ontstaan doordat de oorspronkelijke aandoening of klacht verdwenen is en nooit een afbouwpooging is ondernomen. Ook het rebound- en placebo-effect kunnen een rol spelen bij het in stand houden van onnodig chronisch gebruik [NHG 2021a]. In de praktijk wordt bij het staken van medicatie die potentieel ulcerogeen is of die maagklachten kan geven, regelmatig nagelaten te kijken of de PPI nog geïndiceerd is.

Bij gebruik van een niet-selectieve NSAID (exclusief een salicylzuurderivaat als trombocytenaggregatiemmer) is maagbescherming met een PPI geïndiceerd in de volgende gevallen:

- leeftijd ≥ 70 jaar; of
- ulcus of maagcomplicaties in de voorgeschiedenis (ongeacht leeftijd; of
- ≥ 2 van de volgende factoren (het risico op complicaties stijgt als er meerdere factoren aanwezig zijn):
 - leeftijd 60-70 jaar;
 - ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes;
 - hoge dosering van de niet-selectieve NSAID;
 - comedatie met een verhoogd risico op maagcomplicaties: vitamine K-antagonist, DOAC, heparine, P2Y12-remmer (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), salicylzuurderivaat (als trombocytenaggregatiemmer), systemisch glucocorticoid, SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon of spironolacton [NHG 2021b].

Bij gebruik van een COX-2 selectieve NSAID of van een salicylzuurderivaat als trombocytenaggregatiemmer is maagbescherming met een PPI is geïndiceerd in de volgende gevallen:

- leeftijd ≥ 80 jaar;
- leeftijd 70-80 jaar en comedatie met een verhoogd risico op maagcomplicaties: vitamine K-antagonist, DOAC, heparine, P2Y12-remmer (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), salicylzuurderivaat (als trombocytenaggregatiemmer), systemisch glucocorticoid, SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon of spironolacton;
- leeftijd 60-70 jaar en ulcus of complicatie daarvan in de voorgeschiedenis [NHG 2021b].

Overweeg maagbescherming met een PPI bij monotherapie met een antitromboticum, SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon of spironolacton alleen als er meerdere factoren aanwezig zijn die het risico op maagcomplicaties verhogen (ulcus in de voorgeschiedenis, hoge leeftijd, andere risicomedicatie, ernstige comorbiditeit) [NHG 2021b].

Noot [3]: Bijwerkingen bij chronisch gebruik

Van de volgende bijwerkingen is een associatie aangetoond met langdurig gebruik van PPI's:

- maag-darminfecties (vooral *Clostridium difficile*, maar ook *Salmonella* en *Campylobacter* spp);
- kolonisatie met multiresistente bacteriën;
- vitamine B₁₂-deficiëntie;
- maagcarcinoom;
- fractuurrisico;
- nierschade [RxFiles 2015; Tenni 2019; NHG 2021a].

Eveneens genoemde bijwerkingen bij chronisch gebruik van PPI's zijn hypomagnesiëmie en subacute cutane lupus erythematoses [NHG 2021a].

Ouderen hebben bij langdurig gebruik van PPI's een verhoogd risico op vitamine B₁₂-deficiëntie, hypomagnesiëmie en heup-, wervel- en polsfracturen [Ephor 2019]. De incidentie van bijwerkingen zoals diarree, verminderde vitamine B₁₂-opname, hypomagnesiëmie, maag-darminfecties en heupfracturen is weliswaar laag, maar oudere patiënten hebben een groter risico op deze bijwerkingen [Farrell 2017].

Noot [4]: Afbouw- of stoppoging meerdere keren mogelijk

Patiënten moeten altijd de laagst mogelijk effectieve dosering van een PPI krijgen. Daarom is het advies om minstens eenmaal per jaar een afbouw- of stoppoging te ondernemen. Dit geldt dus niet voor patiënten met barrettoesofagus, zollinger-ellisonssyndroom, oesofagitis graad C of D, of een indicatie voor maagbescherming [CWC 2019].

Noot [5]: Indicaties voor chronisch PPI-gebruik

Chronisch PPI-gebruik is geïndiceerd bij barrettoesofagus, zollinger-ellisonssyndroom, oesofagitis graad C of D, of een indicatie voor maagbescherming [NHG 2021a; Tenni 2019; Farrell 2017].

Noot [6]: Stappenplan afbouwen PPI

Er is onvoldoende bewijs om een bepaalde methode van stoppen te adviseren [Boghossian 2017].

De aanbeveling over de methode van afbouwen/stoppen is gebaseerd op de conceptversie van de NHG-Standaard Maagklachten [NHG 2021a]. Argumenten om te verminderen in plaats van ineens te stoppen zijn:

- het reboundfenomeen;
- bij geleidelijke reductie van de dagelijkse dosis lijken reboondsymptomen minder heftig en minder langdurig;
- geleidelijke reductie lijkt effectiever dan ineens stoppen (de onderbouwing hiervan is zeer zwak).

Het advies om in het kader van afbouwen een PPI om de dag te gebruiken wordt verlaten omdat de werkingsduur van een PPI ongeveer 1,5 dag is en het middel in de loop van de tweede dag uitgewerkt kan raken, waardoor reboundklachten kunnen optreden.

Noot [7]: Minderen en stoppen van protonpompremmers bij ouderen

Een systematische review van interventies om PPI's af te bouwen bij ouderen (mediaan > 65 jaar) inclueerde 21 onderzoeken (6 gerandomiseerde onderzoeken van lage kwaliteit en 15 niet gerandomiseerde onderzoeken, waarvan 4 van goede, 10 van matige en 1 van slechte kwaliteit). In 6 onderzoeken werd effectiviteit aangetoond, in 11 onderzoeken was de effectiviteit onduidelijk en in 4 onderzoeken waren de interventies niet effectief. Effectieve interventies waren:

- herhaald sturen van informatiemateriaal naar alle patiënten en naar betrokken artsen en apothekers;
- gerichte farmacotherapeutische analyse door de openbaar apotheker in samenwerking met de huisarts;
- door de geriater geleide interventie in een acute opnamefaciliteit in een ziekenhuis.

De reviewers adviseren telkens met gezond verstand naar de individuele patiënt en zijn PPI-gebruik te kijken, tot overtuigender bewijs voor bepaalde interventies wordt gevonden [Wilsdon 2017].

In een interventieonderzoek bekeek een apotheker de medicatie van ouderen in een verzorgingshuis die > 6 maanden een PPI gebruikten (n = 37). Een deel van deze groep (n = 28) had geen indicatie voor chronisch PPI-gebruik, momenteel geen gastro-intestinale klachten, niet eerder een afbouw- of stoppoging ondernomen en geen angst voor het stoppen van medicatie. Voor 27 van deze 28 ouderen accepteerde de behandelend arts het stopadvies van de apotheker; 8 weken na het stoppen waren 19 (70%) ouderen zonder klachten en hadden geen herstart van de PPI nodig. Er is dus beperkt bewijs dat het afbouwen van chronisch PPI-gebruik mogelijk is bij ouderen die aan bepaalde criteria voldoen [Lee 2017].

In een prospectief interventieonderzoek werden 515 patiënten > 65 jaar die ≥ 8 weken een PPI gebruikten in een consult door een apotheker geïnformeerd over de risico's en voordelen van PPI's. Van de 238 patiënten (46%) die meededen aan de interventie hadden er 53 geen gedocumenteerde indicatie voor een PPI. De acceptiegraad voor afbouw bij de behandelend artsen was 86%. Uiteindelijk starten 103 patiënten met afbouw en konden 84 patiënten (82%) blijvend stoppen met PPI's [Coffey 2019].

De meest recente versie van de STOP-START-NL adviseert bij oudere patiënten met peptische ulcera of oesofagitis die een PPI in maximale therapeutische dosering gebruiken, deze na 8 weken te stoppen of te afbouwen, tenzij de patiënt een barrettoesofagus heeft. Er is namelijk geen bewijs voor extra effectiviteit en er bestaat het risico op bijwerkingen [STOP 2020].

Ephor geeft aan dat er aanwijzingen zijn dat stoppen van PPI's bij geriatrische patiënten haalbaar moet zijn bij bepaalde indicaties en met een afbouwschema. Dit advies is gebaseerd op een klein pilotonderzoek met 10 patiënten, van wie er 9 (90%) klachtenvrij waren na 4 weken gestopt te zijn [Ephor 2019; Avraham 2018].

In een systematische review zijn de uitkomsten van *deprescribing* vergeleken met standaardzorg in de eerste lijn. Primaire uitkomst was succesvolle deprescribing, gedefinieerd als een statistisch significante vermindering van de medicatie ten opzichte van de controlegroep óf als > 50% in de interventiegroep kon stoppen met de medicatie. De meest succesvolle interventies waren *pharmacist-led educational interventions* en patiëntgerichte aanbevelingen. Psychofarmaca en protonpompremmers waren het moeilijkst om te minderen of te stoppen, cardiovasculaire geneesmiddelen het makkelijkst [Dills 2018].

Literatuur

Avraham 2018

Avraham O, Biglow M. Implementation of proton pump inhibitor deprescription protocol in geriatric residents. *Ann Pharmacother* 2018;52:747-53.

Boghossian 2017

Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, Welch V, Moayyedi P, Rojas-Fernandez C, et al. Deprescribing versus continuation of chronic pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD011969.

Coffey 2019

Coffey CP, Barnette DJ, Wenzke JT, Lawrence J. implementing a systematic approach to deprescribing proton pump inhibitor therapy in older adults. *Sr Care Pharm* 2019;34:47-55.

CWC 2019

Gastroenterology: Five things physicians and patients should question. Toronto: Choosing Wisely Canada, 2019. <https://choosingwiselycanada.org/gastroenterology>, geraadpleegd 1 november 2019.

Dills 2018

Dills H, Shah K, Messinger-Rapport B, Bradford K, Syed Q. Deprescribing medications for chronic diseases management in primary care settings: A systematic review of randomized controlled trials. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19:923-35.

Ephor 2019

Pantoprazol. Utrecht: Ephor, 2019. <https://ephor.nl>, geraadpleegd 16 juli 2020.

Farrell 2017

Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017;63:354-64.

Lavan 2017

Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age Ageing* 2017;46:600-7.

Lee 2017

Lee C, Lo A, Ubhi K, Milewski M. Outcome after discontinuation of proton pump inhibitors at a residential care site: Quality improvement project. *Can J Hosp Pharm* 2017;70:215-23.

NHG 2021a

NHG-Standaard Maagklachten (versie 5.0). Verwacht 2021.

NHG 2021b

NHG-Behandelrichtlijn Preventie van maagcomplicaties. Verwacht 2021.

Rxfiles 2015

PPI Deprescribing: Approaches for stopping or dose reduction of PPIs in those who may not need life-long treatment. Saskatoon: Rxfiles, 2015-2017. <https://www.rxfiles.ca>, geraadpleegd november 2019.

STOP 2020

STOP-START-NL: Criteria van potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten, Nederlandse versie. Utrecht: NHG, 2020.

Tenni 2019

Tenni P, Dunbabin D. A guide to deprescribing proton pump inhibitors. Hobart: Primary Health Tasmania, 2019. www.primaryhealthtas.com.au, geraadpleegd 1 november 2019.

Wilsdon 2017

Wilsdon TD, Hendrix I, Thynne TRJ, Mangoni AA. Effectiveness of interventions to deprescribe inappropriate proton pump inhibitors in older adults. *Drugs Aging* 2017;34:265-87.

Auteurs

Dit kennisdocument is geschreven door het SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy in het kader van de 'Module Minderen en stoppen van medicatie', onderdeel van de MDR Polyfarmacie bij ouderen, in samenspraak met de betreffende kernwerkgroep.