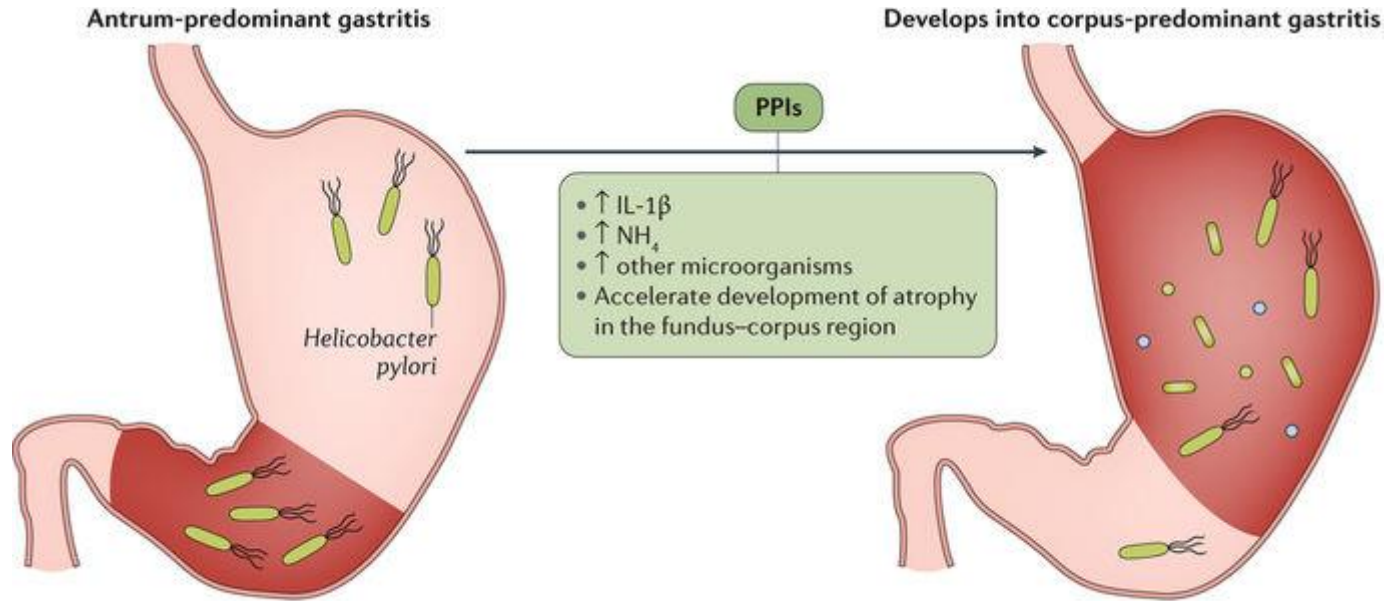
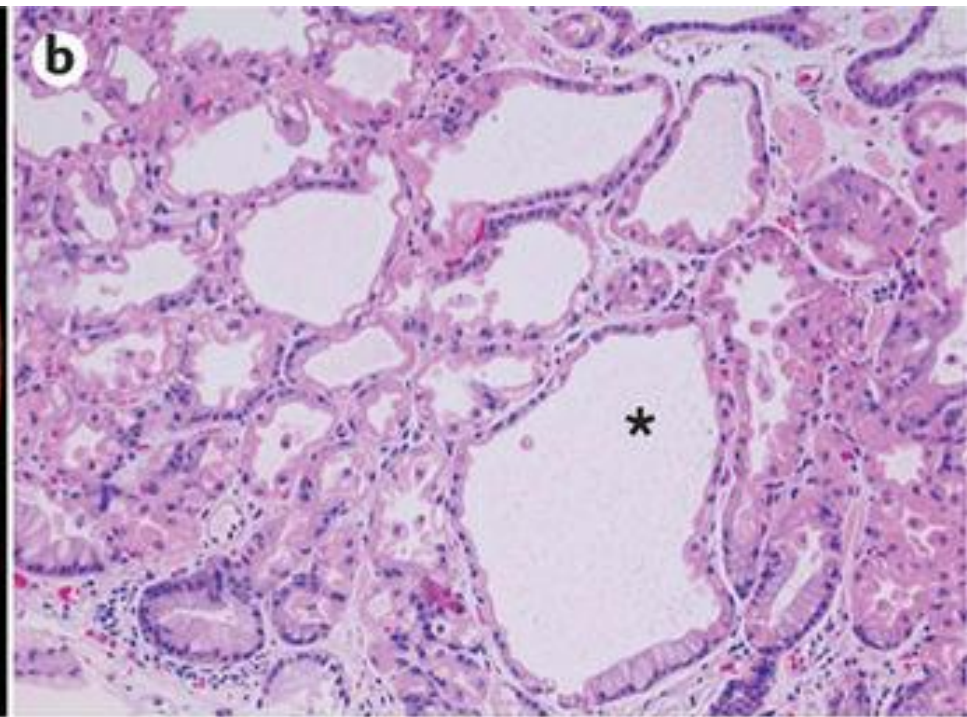
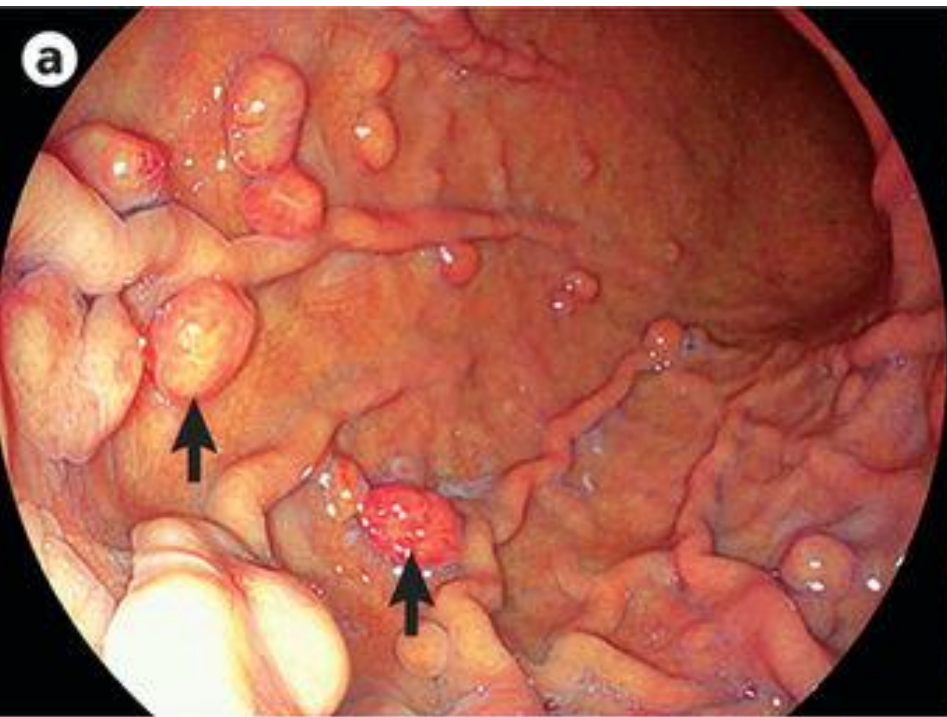


# PPI's en bijwerkingen thv maag

- hypochloorhydrie
- hypergastrinemie
- hyperplasie van de pariëtale cellen
- kystische funduspoliepen
- enterochromaffin-like cell hyperplasie met gestegen chromogranine
- maagcarcinoïeden (zeer zeldzaam)
- atrofische gastritis

# PPI's – bijwerkingen thv maag





# PPI's – gastro-intestinale bijwerkingen

- impact of GI microbiota
  - mogelijke dysbiosis en verhoogd risico op GI infecties
- gastro-intestinale infecties
  - Salmonella, Campylobacter, reizigersdiarree (Shigella, E. Coli)
    - risico x 2-3
  - Clostridium difficile
    - risico x 1,5-2
    - kijken of PPI kan gestopt bij toediening van antibiotica
- bacteriële overgroei van de dunne darm
  - als gevolg van de gestegen pH van de maag
- microscopische colitis
  - lymfocyttaire en collagene colitis
  - OR 4,5
  - toegenomen risico bij gelijktijdige inname NSAID; mechanisme niet gekend

# PPI's – gastro-intestinale bijwerkingen

- malabsorptie van magnesium
  - hypomagnesiëmie RR 1,43
  - neuromusculaire excitatie (tremor, tetanie, convulsies), zwakte en apathie
  - verlenging QT : torsades de pointe
  - controle labo bij langdurig gebruik en concomitante risicofactoren (nierinsufficiëntie, diuretica)
- vitamine B12-deficiëntie
  - OR 1,65
  - minder vrijstelling vitamine B12 in de maag (minder zuur), minder intrinsic factor
  - jaarlijkse controle vitamine B12 in labo, a fortiori bij vegetariërs
- malabsorptie van ijzer
  - maagzuur speelt rol in opname van non-heem ijzer
  - Kkinisch niet significant
  - bij perorale ijzersubstitutie : hogere dosis, langere toedieningsduur
- malabsorptie van calcium en risico op fracturen
  - geldt alleen voor water-onoplosbaar calcium (bijv calciumcarbonaat); geldt dus niet voor calcium in zuivelproducten
  - perorale calciumsubstitutie : preparaat op basis van citraat
  - niet-conclusieve gegevens ivm risico op osteoporose en heupfracturen

# PPI's – extra-intestinale complicaties

- dementie
  - Gomm et al, JAMA neuro 2016
  - niet bevestigd
  - confounding factors
    - karakteristieken van patiënten, comorbiditeiten, polyfarmacie
- nierinsufficiëntie
  - acute nierinsufficiëntie : acute interstitiële nefritis
    - >60 jaar
    - idiosyncratisch
  - chronische nierinsufficiëntie
    - Lazarus et al, JAMA Intern Medicine 2016
    - niet conclusief
- pneumonie
  - tegenstrijdige gegevens
  - suggestie dat PPI's vaker werden gestart bij het begin van pneumonie
- myopathie
  - eventueel met rhabdomyolyse
  - toch zeldzaam, confounding factors oa statines
- drug-induced lupus
  - zowel cutane als systemische vorm
  - subacut, na dagen tot jaren gebruik van PPI

## Box 1 | Clinical use of PPIs

---

- Peptic ulcer disease
- Zollinger–Ellison syndrome
- Stress ulcer prophylaxis
- Prevention of NSAID-induced or ASA-induced gastroduodenopathy
- *Helicobacter pylori* eradication
- Upper gastrointestinal bleeding
- GERD (symptomatic)
- Oesophagitis, Barrett oesophagus and peptic stricture
- Uninvestigated dyspepsia and functional dyspepsia
- Oesophageal eosinophilia and suspected eosinophilic oesophagitis
- Exocrine pancreatic insufficiency\*

\*Combined with enzyme replacement. ASA, acetylsalicylic acid; PPI, proton-pump inhibitor.



# Reflux-oesofagitis (GERD)

- erosieve en niet-erosieve oesofagitis
- oesofageale en extra-digestieve symptomen (astma, refluxlaryngopathie, toracale pijn...)
- 20% onvoldoende tot geen respons op standaard dosis PPI
- chronische en recidiverende aandoening
  - Factor motiliteit

# PPI's – relatieve potentie

- omeprazole (Losec) 1
- pantoprazole (Pantomed) 0,23
- lansoprazole (Dakar) 0,90
- esomeprazole (Nexiam) 1,60
- rabeprazole (Pariet) 1,82

## PPI's - GERD (mg)

|              |            |
|--------------|------------|
| esomeprazole | 20-40      |
| lansoprazole | 30 of 2x30 |
| omeprazole   | 40 of 2x20 |
| pantoprazole | 40 of 2x40 |
| rabeprazole  | 20 of 2x20 |

voor ontbijt, tweede dosis voor avondeten  
4 tot 8 weken

# PPI's - GERD - onderhoudsbehandeling

- aanpassingen van levensstijl
- geleidelijk afbouwen (rebound hypersecretie)
- Barrett-oesofagus
  - 71% reductie adenocarcinoma
  - individueel aan te passen
  - speciale terugbetalingsmodaliteiten na radiofrequency ablatie van Barrett-mucosa
- Helicobacter pylori eradicatie (ivm risico op atrofische gastritis)

# PPI's - gastroduodenale ulcera

- etiologie : Helicobacter pylori, NSAID, idiopatische (in stijgende lijn)
- eradicationbehandeling Helicobacter pylori
  - combinatie met antibiotica
  - belangrijke rol PPI
    - direct antibacterieel effect op HP
    - toename intragastrische pH : betere groei HP...betere gevoeligheid voor antibiotica
    - betere stabiliteit en efficaciteit van antibiotica
    - tragere maaglediging en lagere viscositeit mucus : betere inwerking antibiotica
  - dubbele dosis

# PPI's - gastroduodenale ulcera (mg)

- esomeprazole 20-40
  - lansoprazole 15-30
  - omeprazole 20-40
  - pantoprazole 20-40
  - rabeprazole 20
- 
- voor ontbijt
  - 4 tot 8 weken
  - zelfde dosering bij primaire of secundaire preventie van NSAID-geïnduceerde ulcera

# PPI's - peptische ulcera met bloeding

- intragastrische  $\text{pH} > 6$ 
  - betere aggregatie bloedplaatjes
  - betere vorming en stabiliteit van bloedklonter
- reductie risico herbloeding en nood aan chirurgie
- iv toediening : continu infuus of bolus (esomeprazole of pantoprazole)

# preventie NSAID-geïnduceerde ulcera

- patiënten ouder dan 65 jaar
  - 4% risico per bijkomend jaar
- of een bijkomende risico-factor
  - antecedenten van gastroduodenaal ulcus
  - gelijktijdige behandeling met :
    - aspirine in lage dosis
    - clopidogrel
    - corticoïden
    - anticoagulantia
    - SSRI's
- geen preventie van letsels in lage GI tractus!



# PPI's en profylaxis van stress-ulcera

- risico-reductie 60%
- alleen als multipele risicofactoren :
  - respiratoire insufficiëntie (OR 15,6)
  - coagulopathie (OR 4,3)
  - acute nierinsufficiëntie
  - acuut leverfalen
  - sepsis, hypotensie
  - ernstig cerebraal of spinaal trauma
  - brandwonde >35% van lichaamsoppervlakte
  - acuut longtrauma
  - majeure chirurgie (> 4 uur)
  - voorgeschiedenis van GI bloeding
- check medicatie na ontslag uit ziekenhuis : >50% nodeloze PPI!

# PPI's en dyspepsie

- zonder onderzoek : patiënt jonger dan 45 jaar, zonder alarmsymptomen
- met negatieve endoscopie : functionele dyspepsie (Rome IV classificatie), tot 15% van bevolking
  - PDS : postprandial distress syndrome
  - EPS : epigastric pain syndrome
- vaak overlap met GERD of IBS
- uitgelokt door medicatie
- na uitsluiten van Helicobacter pylori-infectie
- standaard dosering
- eventueel H2-antagonist

# PPI's – overige indicaties

- eosinofiele oesofagitis
  - PPI-REE (PPI responsieve eosinofiele oesofagitis)
- syndroom van Zollinger-Ellison
  - gastrinoma
  - aangepaste terugbetalingsmodaliteiten
- exocriene pancreasinsufficiëntie – chronische pancreatitis
  - in combinatie met pancreasenzymen : verhoogde werkzaamheid bij refractaire steatorree
- corticoïden
  - alleen als combinatie met NSAID of voorgeschiedenis van peptisc ulcus
- meestal chronische inname

# PPI's en antiplaatjes- of anticoagulantia-behandeling

- antiplaatjes-therapie (aspirine, clopidogrel) : PPI bij verhoogd risico op bloeding
  - >65 jaar
  - gelijktijdige toediening van corticoïden, anticoagulantia
  - voorgeschiedenis van peptisch ulcus
  - comorbiditeiten : hartfalen, nierinsufficiëntie, CVA, diabetes, maligniteit
- standaard dosis PPI
- interactie met clopidogrel via Cyp2C19 activatie
  - eventueel voorkeur voor pantoprazole of rabeprazole (geen inhibitie van Cyp2C19)
  - geen interactie met prasugrel (Efient) en ticagrelor (Brilique)

# PPI's en antiplaatjes- of anticoagulantia-behandeling

- vitamine K-antagonisten (Sintrom, Marevan, Marcoumar)
  - geen mucosale letsels per se
  - controle INR : PPI verhogen antico effect
- DOAC's (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban)
  - geen mucosale letsels
  - geen interactie met PPI's
- relatieve toename van lage GI bloedingen en occulte bloedingen

# PPI's

- keuze van preparaat
  - Geen verschillen in verdwijnen van symptomen of genezing van oesofagitis
- toediening
  - 30 tot 60 minuten voor ontbijt
  - polymorfismen in CYP2C19 : “slow metabolizer” met verlengde werking van PPI (Azië)
- associatie met H2-antagonist
  - bij nachtelijke doorbraaksymptomen van GERD
  - met voldoende tijdsinterval tussen de innames, bijv voor het slapen gaan of 's nachts
- switch van PPI
  - bij bijwerkingen
  - significante interindividuele en intraindividuele variabiliteit van de controle van maag pH, zonder impact op klinische resultaten

# PPI's

- stopzetten van PPI
  - streven naar laagste dosis en kortste toedieningsduur
    - Zaman et al, Aliment Pharmacol Ther 2018 : 62% van PPI-gebruikers had geen duidelijke indicatie
  - bij langdurige inname : poging tot afbouw
    - dosisreductie 50% om de week
    - rebound hypersecretie