

## TE VAAK PREVENTIEVE MAAGBESCHERMING

Niet steroïdale anti-inflammatoire drugs (NSAID's) zijn berucht voor het verhoogde risico op maagzweren. In Nederland zijn preventieve aanbevelingen gedaan in de CBO richtlijn "NSAID-gebruik en preventie van maagschade".<sup>1</sup> Hierin wordt aanbevolen medicatie ter preventie van maagschade voor te schrijven bij patiënten die ouder zijn dan 70 of een voorgeschiedenis hebben van een ulcus of een onbehandelde H. pylori infectie in het kader van ulcus lijden. Preventieve maatregelen kunnen worden overwogen bij een leeftijd van 60-70, gelijktijdig gebruik van anticoagulantia, acetylsalicylzuur, corticosteroïden of een SSRI, ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen, diabetes mellitus of bij een hoge dosering van NSAID's, waarbij bovengenoemde factoren cumulatief het risico verhogen. De richtlijn van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) vervat in de Farmacotherapeutische Richtlijn Pijnbestrijding uit 2007 ([www.nhg.org](http://www.nhg.org)) verschilde hier niet van. In januari 2013 werd deze enigszins aangepast in de Standaard Maagklachten.<sup>2</sup> De belangrijkste wijziging betrof de aanbeveling om bij een laag gedoseerd acetylsalicylzuurderivaat als trombocytenuitremmer ook in afwezigheid van een NSAID bij een leeftijd vanaf 80 jaar altijd maagbescherming toe te passen, vanaf 60 bij een ulcuslijden in de voorgeschiedenis en vanaf 70 bij gelijktijdig gebruik van een aantal andere geneesmiddelen zoals glucocorticoïden en acenocoumarol. In zowel de CBO consensus als de NHG richtlijn wordt omeprazol 20 mg per dag aanbevolen als de aangewezen maagbeschermende medicatie.

Over de afgelopen jaren is regelmatig aandacht besteed aan patiënten die maagbeschermende medicatie zouden moeten gebruiken, maar dit niet deden en deze berichtgeving is geïntensiveerd nadat protonpompremmers (PPI) uit het vergoedingenpakket werden gehaald. Omdat de indruk bestond dat al deze berichtgeving wat eenzijdig was en nergens werd gerapporteerd hoeveel patiënten ten onrechte juist wel preventief maagbeschermende medicatie kregen, werd een prospectief onderzoek gestart waarin niet alleen werd nagegaan welke patiënten ten onrechte géén maagbescherming hadden gekregen, maar ook hoeveel er ten onrechte dit wél gebruikten. Voorts werd nagegaan of de voorgeschreven dosis conform de richtlijnen was.

### Onderzoek

Vanaf 29 augustus 2012 werden van alle nieuwe patiënten die op de algemene polikliniek reumatologie van het Medisch Centrum Alkmaar werden gezien door JDM systematisch de volgende karakteristieken vastgelegd: datum bezoek, verwijzer, geboortedatum, diagnose, eventueel NSAID gebruik inclusief laag gedoseerd acetylsalicylzuurderivaat als trombocytenuitremmer (ASA), dosering NSAID, eventuele maagbeschermende medicatie en de dosis hiervan alsmede de reden van het gebruik, de aanwezigheid van eventuele aanwezige risicofactoren conform de CBO en NHG richtlijnen, of de patiënt voorafgaand aan of na de start van NSAID's maagklachten had of kreeg en eventuele bijzonderheden die van belang waren. Na het includeren van 750 patiënten werd de studie op 19 juni 2014 gesloten.

## Resultaten

Gedurende de studieperiode werden 750 patiënten verwezen. De verwijzer was in de meerderheid van de gevallen de huisarts (72,9%) of de orthopedisch chirurg (10%). De patiënten waren gemiddeld 55 jaar oud (SD 15,7; jongste 15 jaar, oudste 93 jaar) en 66% was vrouw.

Van 747 patiënten was informatie beschikbaar over hun actuele NSAID gebruik; 166 (22,2%) gebruikten een NSAID; waarvan 135 (81,3%) een niet-selectief NSAID en 31 (18,7%) een COX2 selectief NSAID. Het meest gebruikte niet-selectieve NSAID was diclofenac (46,4%). Daarnaast gebruikten 63 patiënten (8,4%) ASA, in afwezigheid van een NSAID. Van 749 patiënten was informatie beschikbaar over het actuele gebruik van maagbeschermers; 205 (27,4%) gebruikten een PPI, waarvan 95 (46,3%) pantoprazol, 79 (38,5%) omeprazol en 28 (13,7%) esomeprazol.

Van de 166 patiënten die een NSAID gebruikten had 84 (50,6%) ook een PPI (Tabel). In 24 (28,6%) gevallen was dit voorgeschreven vanwege maagklachten, zuurbranden of reflux en bij 59 (70,2%) als preventie van NSAID gerelateerde maagschade. Van deze 59 patiënten met een NSAID en een preventief voorgeschreven PPI waren er 15 (25,4%) waar dit inderdaad wordt aanbevolen in de CBO/NHG richtlijn: 14 patiënten waren ouder dan 70 jaar en 1 patiënt had een maagzweer in de voorgeschiedenis. Daarnaast waren er nog 11 (18,6%) patiënten waar dit volgens de richtlijn kan worden overwogen: 10 patiënten met 2 andere risicofactoren en 1 patiënt met 3 andere risicofactoren. Bij de overige 33 (55,9%) patiënten was preventief een PPI voorgeschreven zonder dat hier volgens de richtlijn aanleiding toe was. Van 51 van de 59 patiënten met een NSAID en een preventief voorgeschreven PPI was informatie beschikbaar over de PPI dosis; 23 (45,1%) gebruikte de aanbevolen laagste dosering terwijl 28 (54,9%) een hogere (meestal dubbele) dosis gebruikten. Tenslotte gebruikten 7 patiënten zowel een COX2 selectief NSAID als een PPI; 3 van deze patiënten waren ouder dan 70 jaar maar niemand had een maagzweer in de voorgeschiedenis.

Van de 166 patiënten die een NSAID gebruiken, hadden er 82 (49,4%) géén PPI. Hiervan gebruikten 17 (20,7%) patiënten een COX2 selectief NSAID; geen van deze patiënten was ouder dan 70 jaar en niemand had een maagzweer in de voorgeschiedenis. Er waren wel 2 patiënten ouder dan 60 jaar, maar zonder andere risicofactoren. Van de 65 patiënten met een niet-selectief NSAID zonder PPI waren er 9 (13,9%) die volgens de richtlijn wel een PPI voorgeschreven hadden moeten krijgen of waarbij dit overwogen had kunnen worden; 5 (7,7%) patiënten die ouder dan 70 jaar waren (2 daarvan hadden ook nog andere risicofactoren) hadden en 4 (6,2%) patiënten met 2 of meer andere risicofactoren. Geen van de patiënten had een voorgeschiedenis van maagzweren.

In totaal waren er 63 patiënten met een acetylsalicylzuurderivaat als trombocytenuitremmer in afwezigheid van niet selectief NSAID (Tabel). De gemiddelde leeftijd van deze patiënten was 67 jaar (SD 11,7 jaar), met een spreiding van 24 tot 88 jaar en 58,7% was man. Van deze 63 patiënten gebruikte 32 patiënten geen PPI. Van één patiënt was hierover geen informatie beschikbaar. De reden voor het PPI gebruik was bij 16 patiënten (50%) preventie van maagschade, bij 14 patiënten (43,7%) behandeling van reflux of maagklachten en bij 2 patiënten (6,3%) onbekend. Van de 16 patiënten met een PPI ter preventie van maagschade gebruikte 2 patiënten (12,5%) een lage dosis PPI (20 mg) en 14 patiënten (87,5%) een hoge dosis (40 mg). Van de patiënten van 80 jaar of ouder (8

patiënten) gebruikten 4 patiënten (50%) géén PPI. Van de patiënten van 70 tot 80 jaar met risicodragende comedicaatie (9 patiënten) gebruikten 3 patiënten (33%) géén PPI. Er waren geen patiënten van 60 tot 70 jaar met een ulcus in de voorgeschiedenis. Bij elkaar opgeteld gebruikten van de 17 ASA gebruikende patiënten met verhoogd risico op maagcomplicaties er 7 (41,2%) géén PPI. Alle 13 ASA gebruikende patiënten met reflux of maagklachten gebruikten PPI's. Van de 33 ASA gebruikende patiënten zonder risicofactoren, reflux of maagklachten (52,4%) gebruikten er 6 (18,2%) wel PPI's.

## **BESCHOUWING**

In het NOS journaal van 17 oktober 2013 trok het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik aan de bel omdat er sinds het beperken van de vergoeding van PPI's in januari 2012, bijna 400 maagbloedingen meer waren opgetreden, met 100 ziekenhuis opnames tot gevolg. De suggestie werd gewekt dat deze bezuinigingsmaatregel direct verantwoordelijk was voor de toename van maagbloedingen. In ons onderzoek kwam het veel vaker voor dat PPI's ten onrechte wel dan niet preventief waren voorgeschreven en bovendien dikwijls in een te hoge dosering. In 2013 waren er in Nederland bijna 2 miljoen PPI gebruikers. De totale uitgaven aan deze middelen bedroeg € 110 miljoen.<sup>3</sup> In een rapport van Zorgportaal werd gesteld dat in 2010 van de 15% PPI gebruikers die dit incidenteel voorgeschreven hadden gekregen dit bij de helft was gebeurd uit preventieve overwegingen.<sup>4</sup> Indien dit ook voor de chronische gebruikers zou opgaan zou een strikter naleven van de richtlijnen al snel leiden tot een bezuiniging van tientallen miljoenen euro's. Van het gebruik van PPI's zijn diverse complicaties beschreven.<sup>5-9</sup> Naast de directe kosten van de voorgeschreven PPI's kan dit ook extra medische kosten veroorzaken. Over het algemeen konden de patiënten heel goed aangeven of de PPI was voorgeschreven als preventie of vanwege maagklachten. Het blijft echter mogelijk, dat de gebruikte PPI een overblijfsel was van een eerdere preventieve strategie, die niet meer geldig was. De initiële voorschrijver van de PPI bleek dikwijls niet te achterhalen en dit werd dus niet genoteerd. Het Geneesmiddelenbulletin constateerde in 2013 dat 7% van de bevolking chronisch maagzuur remmers gebruikte en dat aangenomen werd dat hiervoor meestal geen goede indicatie voor bestond.<sup>10</sup> De conclusies van dit onderzoek sluiten hier bij aan. De vraag is wat hiervoor de oorzaken kunnen zijn. De twee meest voor de hand liggende zijn oneigenlijk defensief gedrag van de voorschrijver en mogelijke commerciële factoren. Zo blijkt het onderzoek waaraan hierboven is gerefereerd en dat het NOS journaal haalde volledig te zijn betaald door een fabrikant van een bekende PPI.<sup>11</sup> Tot slot kan onvolledige bekendheid met de inhoud van de betreffende richtlijnen een rol spelen bij bijvoorbeeld de vaak te hoge doseringen PPI die preventief worden voorgeschreven. Dit kan in de hand worden gewerkt door de veelheid aan richtlijnen, die elkaar deels overlappen. Een goede afstemming en regelmatige update wat betreft onderwerpen die in meerdere richtlijnen worden behandeld met benoemen van de concrete overeenkomsten en eventuele verschillen lijkt ons van groot belang. Een goede communicatie hiervan kan dan hopelijk bijdragen aan een betere naleving van de richtlijnen en dientengevolge een doelmatigere gezondheidszorg van hogere kwaliteit.

Tabel: Concomitant PPI gebruik onder NSAID- of Acetylsalicylzuur-gebruikers

	NSAID Gebruikers (n=166)	Acetylsalicylzuur Gebruikers (n=63)
Concomitant PPI; totaal	84	32
PPI reden onbekend	1 (1,2%)	2 (6,3%)
PPI ivm klachten	24 (28,6%)	14 (43,7%)
PPI ivm preventie maagschade	59 (70,2%)	16 (50,0%)
PPI in te hoge dosis	28 (54,9%)	14 (87,5%)
vlg richtlijnen aanbevolen	15 (25,4%)	10 (62,5%)
vlg richtlijnen te overwegen	11 (18,6%)	nvt
vlg richtlijnen niet nodig	33 (55,9%)	6 (37,5%)
Geen concomitant PPI; totaal	82	30
COX-2 remmer	17 (20,7%)	0 (0,0%)
aanbevolen/te overwegen	9 (13,9%)	7 (23,3%)

PPI: protonpomp remmer; NSAID: niet steroïdale anti-inflammatoire drugs; COX-2 remmer: COX-2 selectief NSAID

## LITERATUUR

1. CBO-richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade 2003. ISBN: 90-76906-69-6
2. Numans ME, et al. NHG Standaard Maagklachten (tweede herziening). Huisarts Wet 2013; 56: 26-35.
3. Rapport zorgbalans 2014, RIVM
4. [www.site.zorgportaal.nl/info-suppport/over-het-zorgportaal-nl-netwerk/grats-lid-worden/22-nieuws/beroepsinhoudelijk-nieuws/2402-nog-altijd-meer-maagmiddelen-voor-minder-geld](http://www.site.zorgportaal.nl/info-suppport/over-het-zorgportaal-nl-netwerk/grats-lid-worden/22-nieuws/beroepsinhoudelijk-nieuws/2402-nog-altijd-meer-maagmiddelen-voor-minder-geld), geraadpleegd, 22-8-2015
5. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency. JAMA. 2013;310(22):2435-2442.
6. Brophy S, Jones KH, Rahman MA, Zhou SM, Atkinson JA, Francis M, Lyons RA, Dunstan F. Incidence of campylobacter and salmonella infections

following first prescription for PPI: a cohort study using routine data. *Am J Gastroenterol.* 2013 Jul;108(7):1094-100

7. de Jager, CPC, Wever PC, Gemen EFA, van Oijen MGH, van Gageldonk-Lafeber AB, Siersema PD, et al. Proton pump inhibitor therapy predisposes to community-acquired *Streptococcus pneumoniae*. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2012, 36: 941-949
8. Lewis JR, Barre D, Zhu K, Ivey KL, Lim EEL, Hughes J, Prince RL. Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy and Falls and Fractures in Elderly Women: A Prospective Cohort Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2014, 29: 2489–2497
9. Ozdil K, Kahraman R, Sahine A, Calhan T, Gozden EH, Akyuz U, Erer B, Sokmen NH. Bone density in proton pump inhibitors users: a prospective study. *Rheumatology Int.* 2013, 33(9):2255-60
10. GEBU 2013; 47:60
11. Noord Hollands Dagblad 18-10-2013

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld

Wij danken Tjeerd van der Ploeg, statisticus in het Medisch Centrum Alkmaar, voor zijn waardevolle bijdrage