

Aanpak van maagklachten

Februari 2009

Inhoud

Kernboodschappen	2
Samenvatting en conclusies	3
1. Definitie en epidemiologie	6
2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling	8
3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling	9
4. Aanpak van maagklachten	9
4.1. Keuze van de eerste stap in de aanpak: blinde proefbehandeling, H. pylori “test and treat”, of endoscopie?	9
4.1.1. Blinde proefbehandeling vs. endoscopie	9
4.1.2. Blinde proefbehandeling vs. H. pylori “test and treat”	10
4.1.3. H. pylori “test and treat” vs. endoscopie	12
4.2. Opties bij blinde proefbehandeling	13
4.2.1. Niet-medicamenteuze aanpak	13
4.2.2. Medicamenteuze aanpak	14
4.3. Beleid na H. pylori test	16
4.3.1. Beleid bij H. pylori-negatieve patiënten	16
4.3.2. Beleid bij H. pylori-positieve patiënten	18
4.4. Beleid na negatieve endoscopie	20
4.4.1. Niet-medicamenteuze aanpak	20
4.4.2. Medicamenteuze aanpak	21
4.4.3. Onderhoudsbehandeling of alleen behandelen bij symptomen?	28
5. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties	30
6. Prijsvergelijking van de geneesmiddelen bij de aanpak van dyspepsie	32
Referenties	34

Kernboodschappen

- In de eerste lijn wordt bij patiënten met maagklachten een aanzienlijke overlap vastgesteld tussen zuurbranden en andere klachten zoals epigastrische pijn en verteringsproblemen.
- Bij patiënten ouder dan 55 jaar die voor het eerst maagklachten hebben en bij patiënten met alarmsymptomen zoals vermageren, slikstoornissen en anemie, is onmiddellijke endoscopie aangewezen.
- Bij patiënten jonger dan 55 jaar die geen alarmsymptomen vertonen, blijkt een proefbehandeling met H₂-antihistaminica of PPI evenwaardig aan onmiddellijke endoscopie of opsporen en behandelen van H. pylori infectie in het verminderen van de symptomen.
- Van de patiënten met maagklachten die een endoscopie krijgen, vertoont tot 70% geen afwijkingen.
- Wanneer patiënten die hoofdzakelijk last hebben van zuurbranden geen afwijkingen vertonen bij endoscopie, wordt de term "endoscopie-negatieve refluxziekte" gebruikt. Bij endoscopie-negatieve refluxziekte zijn zowel PPI's als H₂-antihistaminica werkzaam op korte termijn, maar worden de beste resultaten bereikt met PPI's. Op langere termijn blijkt een chronische onderhoudstherapie niet beter dan behandeling enkel bij het optreden van symptomen.
- Wanneer andere maagklachten dan zuurbranden op de voorgrond staan en er geen afwijkingen gevonden worden bij endoscopie, wordt gesproken van "functionele dyspepsie". Bij patiënten met functionele dyspepsie is er zowel op korte als lange termijn teveel onduidelijkheid om uitspraken te doen over de beste aanpak.

De Transparantiefiches zijn online raadpleegbaar op www.bcfi.be

Maagklachten komen heel vaak voor bij patiënten die in de eerste lijn gezien worden. Het is belangrijk ernstigere pathologieën als maag- en duodenumulcus, refluxoesofagitis of Barrettoesophagus en de zeldzame maag- en slokdarmkankers tijdig op te sporen. Bij patiënten ouder dan 55 jaar die voor het eerst maagklachten hebben en bij patiënten met alarmsymptomen zoals vermageren, slikstoornissen en anemie, is onmiddellijke endoscopie altijd aangewezen.

Bij heel wat patiënten met maagklachten in de eerste lijn (tot 70%) is geen duidelijke afwijking aantoonbaar bij endoscopie.

Deze Transparantiefiche gaat over de aanpak van de patiënt met maagklachten die niet eerder werd onderzocht en over de patiënt waarbij met endoscopie geen pathologie gevonden wordt. De aanpak van bewezen maag- of duodenumulcus en reflux-oesofagitis wordt hier dus niet besproken.

Wat zijn de verschillende mogelijkheden van aanpak bij een patiënt die zich aanmeldt met maagklachten?

Een eerste mogelijkheid is onmiddellijk een blinde proefbehandeling met medicatie starten zonder voorafgaande endoscopie of H. pylori test. Deze aanpak is geschikt bij patiënten jonger dan 55 jaar zonder alarmsymptomen. De medicamenteuze opties voor blinde proefbehandeling zijn antacida, gastroprokinetica, H₂-antihistaminica en PPI's.

Er zijn weinig placebo-gecontroleerde studies over het effect van blinde proefbehandeling beschikbaar en de gevonden studies zijn uitgevoerd bij patiënten die voornamelijk last hadden van zuurbranden. In vergelijking met placebo vermindert de kans op zuurbranden na toediening van H₂-antihistaminica met 25%, en na toediening van PPI met 66%. Na toediening van een gastroprokineticum (alleen cisapride is hierbij bestudeerd) wordt geen verminderd zuurbranden gevonden, maar er is wel een verbetering van de klachten in het algemeen. Over antacida werd geen placebo-gecontroleerd onderzoek gevonden. De vergelijkingen tussen geneesmiddelen suggereren geen verschillend effect van antacida en H₂-antihistaminica, wel een beter effect van PPI's: na een kortdurende behandeling met een PPI hebben slechts ongeveer 4 op 10 patiënten nog maagklachten in vergelijking met 6 op 10 na een kortdurende behandeling met H₂-antihistaminica of antacida. De winst is meest uitgesproken voor de klacht zuurbranden.

Een tweede mogelijkheid is bij alle patiënten met maagklachten een niet-invasieve (adem)test uitvoeren voor de aanwezigheid van H. pylori en een eradicietherapie starten indien de patiënt positief is, de zogenaamde "test and treat" benadering. In de eerste lijn geeft dergelijke "test and treat" benadering eenzelfde resultaat als een blinde proefbehandeling met een PPI. Het effect van beide behandelingsstrategieën

(blinde proefbehandeling en H. pylori “test and treat”) op langere termijn is trouwens teleurstellend in de vergelijkende studies: minder dan 1 op 4 patiënten is een jaar later vrij van klachten.

In de groep met bewezen H. pylori infectie is de kans op genezing hoger met eradicatortherapie dan met een behandeling met enkel PPI's: 40% van de patiënten heeft een jaar na eradicator nog klachten, in vergelijking met 53% van de patiënten die enkel PPI's kregen.

Wanneer geen H. pylori vastgesteld wordt, kan een proefbehandeling met een H₂-antihistaminicum of een PPI opgestart worden. Bij patiënten die vooral last hebben van zuurbranden wordt met een PPI een beter resultaat bekomen dan met een H₂-antihistaminicum. Op termijn zijn de resultaten echter teleurstellend: bij 4 op 10 patiënten zijn de klachten een half jaar na behandeling vrijwel verdwenen bij toediening van een PPI of een H₂-antihistaminicum, versus bij 35% van de patiënten in de placebogroep.

Onmiddellijke endoscopie geeft op korte termijn iets meer winst op de symptomen dan de “test and treat” benadering, maar de winst lijkt niet behouden te worden op langere termijn. Beide opties zijn dus verdedigbaar als men wenst te investeren.

Het huidig (2009) in België aangeraden schema voor eradicator van H. pylori is: gedurende 7 à 10 dagen tweemaal per dag:

- een protonpompinhibitor (esomeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg of rabeprazol 20 mg) vóór de maaltijd
- amoxicilline 1 g of metronidazol 500 mg
- clarithromycine 500 mg

Een derde mogelijkheid is de patiënt onmiddellijk doorverwijzen voor een endoscopie en pas daarna een behandeling opstarten. Onmiddellijke endoscopie wordt aangeraden bij alle oudere patiënten (> 55 jaar) die voor het eerst maagklachten hebben en bij alle patiënten met alarmsymptomen (zoals vermageren, slikstoornissen, anemie). Eenmaal die groep uitgesloten wordt, kan geen voordeel van onmiddellijke endoscopie t.o.v. een blinde proefbehandeling aangetoond worden: met beide strategieën blijken na 1 jaar de symptomen bij (slechts) ongeveer 6 op 10 patiënten verbeterd.

Wat bij patiënten bij wie de endoscopie geen letsels toont?

Indien bij een patiënt met maagklachten een endoscopie uitgevoerd wordt en geen pathologie gevonden wordt, onderscheidt men twee groepen. Voor patiënten die geen afwijkingen vertonen bij endoscopie en hoofdzakelijk last hebben van zuurbranden, wordt de term “endoscopie-negatieve refluxziekte” gebruikt. Wanneer andere maagklachten dan zuurbranden op de voorgrond staan en er geen afwijkingen gevonden worden bij endoscopie, wordt gesproken van “functionele dyspepsie”.

Bij **functionele dyspepsie** lijkt psychotherapie in de vorm van cognitieve therapie, hypnotherapie, psychodynamische therapie of relaxatietherapie, een gunstig effect te hebben op de symptomen. Meer onderzoek is nodig om deze bevinding te bevestigen.

Patiënten met functionele dyspepsie bij wie *H. pylori* gevonden wordt, hebben iets meer kans op verbetering van de symptomen wanneer ze eradicatortherapie krijgen dan na louter behandeling van de symptomen met medicatie (m.n. H_2 -antihistaminica en sucralfaat). Onderzoek naar de werkzaamheid van gastroprokinetica bij patiënten met functionele dyspepsie is schaars. Er is zo goed als geen evidentie over de werkzaamheid van domperidon en metoclopramide. Antacida zijn niet werkzaam gebleken: in de enige gevonden gerandomiseerde studie zijn evenveel patiënten verbeterd in de placebogroep als in de groep die antacida kreeg. H_2 -antihistaminica en PPI's geven significant vaker verbetering van de symptomen in vergelijking met placebo, maar de winst is eerder beperkt (10 tot 15% méér patiënten zijn verbeterd met de actieve medicatie dan met placebo). Een standaard PPI-dosis blijkt niet werkzamer dan een lage dosis. Vergelijkend onderzoek tussen de verschillende middelen bij functionele dyspepsie is schaars en kan meestal geen superioriteit van een bepaald product aantonen.

Bij patiënten met **endoscopie-negatieve refluxziekte** ontbreekt onderzoek naar de werkzaamheid van gastroprokinetica en antacida. Onderzoek met H_2 -antihistaminica en PPI's toont aan dat beide klassen van maagzuursecretie-inhibitoren het zuurbranden significant verminderen. Met PPI's wordt een beter resultaat bereikt dan met H_2 -antihistaminica en antacida.

Wat op langere termijn?

Er is weinig onderzoek uitgevoerd over de beste onderhoudsbehandeling bij patiënten met maagklachten. Onderzoek bij patiënten met endoscopie-negatieve refluxziekte kan een winst aantonen voor langdurige behandeling met omeprazol versus placebo maar niet voor gastroprokinetica (cisapride). Een continue behandeling met PPI's is niet superieur aan intermitterende behandeling. Het langetermijnbeleid bij patiënten met andere klachten dan zuurbranden is onduidelijk.

Concluderend kunnen we stellen dat voor het zeer frequent probleem van maagklachten merkwaardig weinig gegevens bestaan over het effect van de vaak gebruikte antacida en gastroprokinetica. H_2 -antihistaminica en PPI's zijn wel meer bestudeerd. Ze blijken superieur aan placebo bij patiënten met zuurbranden, maar toch vertonen veel patiënten geen verbetering en bij slechts een kleine groep verdwijnen de klachten volledig. Over patiënten bij wie andere klachten dan zuurbranden op de voorgrond staan, is er teveel onduidelijkheid om enige uitspraak te doen over de beste aanpak. Bij afwezigheid van alarmsymptomen heeft de aanpak van maagklachten alleen symptoomcontrole als doel. Bijgevolg zullen dus het al dan niet investigeren en de aard en duur van de therapie met de patiënt moeten afgewogen worden.

1. Definitie en epidemiologie

Maagklachten worden beschreven als “ulcer-like”, waarbij epigastrische pijn de hoofdklacht is en de pijn vaak wordt uitgelokt of verlicht door maaltijden, “dysmotility-like”, gekenmerkt door misselijkheid, opgeblazen gevoel en snelle verzadiging, en “reflux-like”, met voornamelijk zuurbranden.

In de huisartspraktijk wordt een aanzienlijke overlap vastgesteld tussen epigastrische symptomen en zuurbranden¹. In een studie in de eerste lijn kon op basis van de symptomen slechts 18% van de patiënten ingedeeld worden in één bepaalde categorie “reflux-like” (10%), “ulcer-like” (5%) of “dysmotility-like” (3%)². De voorspellende waarde van specifieke klachten voor de aanwezigheid van een bepaalde pathologie is erg klein^{1,3}.

Voor patiënten met zuurbranden als belangrijkste klacht wordt ook vaak de term **gastro-oesofageale refluxziekte (GORD of GERD)** gebruikt^{4,5,6}. Naast zuurbranden kunnen daarbij ook hoest, abdominale pijn, astma, en niet-cardiale thoracale pijn aanwezig zijn^{5,7}. Patiënten met zuurbranden kunnen een endoscopisch aangetoonde oesofagitis hebben of een normale endoscopie (**endoscopie-negatieve refluxziekte of ENRD**)⁵. Het optreden van de symptomen loopt niet parallel met de aanwezigheid van anatomische letsels: sommige patiënten hebben bij endoscopie talrijke letsels maar geen symptomen, andere patiënten hebben zuurbranden maar geen zichtbare letsels^{8,9}. In de eerste lijn vertonen de meeste patiënten met symptomen van GORD een normale endoscopie en bij slechts 25 tot 40% van de patiënten die een endoscopie ondergaan, is er sprake van oesofagitis⁴.

Voor patiënten met andere maagklachten dan reflux en waarbij geen letsels gevonden worden na endoscopie, wordt de term **functionele dyspepsie** gebruikt¹⁰. De precieze oorzaak van functionele dyspepsie is niet bekend en het onderliggende mechanisme is vermoedelijk multifactorieel¹¹.

Functionele dyspepsie wordt volgens de Rome III criteria gedefinieerd als volgt¹².

- De patiënten hebben ten minste één van de volgende symptomen: vol gevoel na de maaltijd, vroegtijdig verzadigingsgevoel, branderig gevoel in de maagstreek.
- Er is geen evidentie (ook niet bij endoscopie) voor morfologische afwijkingen zoals ulcus, maligniteit, oesofagitis¹³.
- Bovenstaande criteria moeten in de laatste drie maanden aanwezig zijn, en de aanvang van de symptomen moet ten minste 6 maanden vóór de diagnose plaatsgevonden hebben.

De oudere term “ulcus-negatieve dyspepsie” wordt nog vaak gebruikt, maar kan misleidend zijn. Een ulcus is immers niet de enige organische aandoening die uitgesloten moet worden vooraleer men de diagnose van functionele dyspepsie zal stellen⁷.

De prevalentie van **maagklachten** (inclusief zuurbranden) bij volwassenen in de algemene bevolking bedraagt 25 tot 40% en de aandoening maakt 2 à 5% uit van alle consultaties in de eerste lijn¹⁴⁻¹⁶. Volgens de Intego-registratie bedroeg het aantal nieuwe gevallen van "maagpijn", "zuurbranden" en "indigestie/dyspepsie" in de Belgische huisartspraktijk tussen 1999 en 2003 respectievelijk 3,62, 1,60 en 2,79 per duizend patiënten per jaar (www.intego.be).

In de huisartspraktijk worden de klachten bij 5% van de patiënten veroorzaakt door een ulcus. Maligniteiten van maag en slokdarm zijn aanwezig bij minder dan 1% van de patiënten en gaan vrijwel altijd gepaard met alarmsymptomen.

Alarmsymptomen zijn haematemesis, melaena, aanhoudend braken, slikstoornissen en andere passagestoornissen, gewichtsverlies, anemie, geelzucht¹⁷. Ook geneesmiddelen kunnen maagklachten veroorzaken, o.a. NSAID's, anti-aggregantia, calcium, corticosteroiden, antibiotica, calciumantagonisten, antidepressiva, theofylline, bisfosfonaten^{14,15,17}. Bij 60 tot 70% van de patiënten met maagklachten wordt bij endoscopie geen oorzaak gevonden¹⁴.

Patiënten met endoscopisch bewezen oesofagitis of ulcus worden in deze Transparantiefiche niet besproken.

2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling

Maagklachten kennen een chronisch verloop met herhaaldelijk weerkerende symptomen¹⁴. In een prospectief onderzoek in Nederland naar de prognose van maagklachten in de eerste lijn werd de evolutie van de klachten over één jaar tijd opgevolgd. Bij 39% van de patiënten waren de klachten beduidend verbeterd, bij 40% onveranderd en bij 21% verslechterd. De door de huisarts ingestelde behandeling was niet gerelateerd aan de evolutie van de klachten¹⁷.

Gastro-oesofageale refluxziekte is een chronische, fluctuerende aandoening met een significante invloed op de levenskwaliteit^{5,15}. De symptomen treden snel terug op na het staken van de behandeling, met herval bij 80% van de patiënten^{4,5}. Het verloop van functionele dyspepsie is niet goed bekend en de prognose is wisselend. Symptomen kunnen fluctueren in ernst en aard over de tijd: 50 tot 66% van de patiënten is verbeterd of klachtenvrij over een opvolgingsperiode van mediaan vijf jaar¹². De aandoening is niet geassocieerd met een verhoogd risico van kanker of een kortere levensduur. De symptomen kunnen de levenskwaliteit van de patiënt aanzienlijk verminderen. Functionele dyspepsie gaat vaak gepaard met het prikkelbare-darmsyndroom (IBS)¹². De aanwezigheid van andere lichamelijke aandoeningen, psychologische symptomen en stresserende levensgebeurtenissen beïnvloeden de ernst van de aandoening¹⁸.

Doelstellingen bij de aanpak van maagklachten wanneer maligniteit onwaarschijnlijk wordt geacht, zijn:

- verminderen of elimineren van de symptomen
- preventie van herval van de symptomen
- blijvende aandacht voor differentiële diagnostiek (maligniteit, oesofagitis, Barrettoesophagus, ulcus)

3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling

Relevante uitkomsten van de behandeling zijn ernst en frequentie van de symptomen en levenskwaliteit van de patiënt. In de meeste studies wordt de evolutie van de symptomen gerapporteerd met gevalideerde of niet-gevalideerde vragenlijsten. In enkele studies wordt gevraagd naar het oordeel van de patiënt op een puntenschaal of worden de scores voor de afzonderlijke symptomen weergegeven¹. Het effect van de behandeling op de levenskwaliteit van de patiënt wordt weinig bestudeerd.

4. Aanpak van maagklachten

Bij patiënten met alarmsymptomen en bij alle patiënten ouder dan 55 jaar (in sommige richtlijnen ouder dan 45 jaar) die voor het eerst maagklachten hebben (ook deze zonder alarmsymptomen), wordt onmiddellijke endoscopie aangeraden⁹.

- a. Een prospectieve studie in de UK vond bij 0,3% van alle patiënten boven de 55 jaar met niet-gecompliceerde maagklachten (m.a.w. zonder alarmsymptomen en niet gerelateerd aan NSAID-gebruik) een maligniteit¹⁴.

Bij patiënten zonder alarmsymptomen zijn er drie mogelijkheden van eerste aanpak: een blinde proefbehandeling, *H. pylori* "test and treat", of endoscopie.

4.1. Keuze van de eerste stap in de aanpak: blinde proefbehandeling, *H. pylori* "test and treat", of endoscopie?

4.1.1. Blinde proefbehandeling vs. endoscopie

De meeste studies over blinde proefbehandeling versus endoscopie werden uitgevoerd in de eerste lijn. Gelijktijdig gebruik van antacida was in bijna alle studies toegelaten¹. De resultaten tonen geen verschil in effect op de symptomen tussen een symptomatische proefbehandeling (met PPI's, H₂-antihistaminica of gastroprokinetica) gevolgd door endoscopie bij falen van de behandeling (60% verbeterd), en het onmiddellijk uitvoeren van een endoscopie gevolgd door een aangepaste behandeling (63% verbeterd)^{a,b}.

Bij jongere patiënten zonder alarmsymptomen is een blinde proefbehandeling aanvaardbaar, omdat maligniteiten heel zelden voorkomen in deze groep^c.

- a. Vier studies met in totaal 1.125 patiënten met maagklachten vonden geen significant verschil tussen blinde proefbehandeling en endoscopie (gevolgd door behandeling) op de uitkomst "globale verbetering" (RR=0,89; 95% BI 0,77 tot 1,02). De opvolgingsduur bedroeg 1 jaar in 3 studies (voor 1 studie niet vermeld). De blinde proefbehandeling werd in 1 studie niet omschreven, in 1 studie werden PPI's toegediend, in 1 studie ranitidine, en in 1 studie een H₂-antihistaminicum (70%), een gastroprokineticum (25%) of een PPI (5%). Er was geen afzonderlijke analyse voor patiënten met of zonder zuurbranden als voornaamste klacht¹.
- b. De RCT werd uitgevoerd bij 368 patiënten met maagklachten (gemiddelde leeftijd 48 jaar) in de huisartspraktijk¹⁹. Bij 28% van de patiënten was reflux de predominantente klacht. Patiënten toegewezen aan de endoscopiegroep werden onmiddellijk doorverwezen voor endoscopie. Bij patiënten toegewezen aan de blinde proefbehandeling, werd een gefaseerde aanpak gevolgd. Eerst kregen ze twee weken omeprazol 40 mg. Indien de symptomen niet verbeterden, werden ze verwezen voor endoscopie. Bij herval na een oorspronkelijke verbetering van de symptomen werd een verschillende strategie gevolgd naargelang de leeftijd: patiënten van 45 jaar of ouder werden altijd doorverwezen voor endoscopie, terwijl bij patiënten jonger dan 45 de behandeling gestuurd werd door de H. pylori test. Bij een positieve test werd eradicatie toegepast, bij een negatieve test en symptomen van reflux werd opnieuw 2 weken therapie met PPI's gegeven, en negatieve patiënten zonder reflux werden doorverwezen voor endoscopie. Na 1 jaar was volgens de behandelende huisartsen 55% van de blind behandelde groep vs. 61% van de endoscopiegroep vrij van de belangrijkste symptomen; volgens de beoordeling van de patiënt was resp. 21% en 24% vrij van maagklachten in het algemeen¹⁹.
- c. Een retrospectieve studie in de UK vond dat van de 3293 patiënten met een diagnose van kanker en maagklachten, slechts 0,6% jonger dan 55 jaar was en geen alarmsymptomen had¹⁴.

4.1.2. Blinde proefbehandeling vs. H. pylori "test and treat"

Sommige richtlijnen bevelen aan om bij patiënten met overwegend epigastrische pijn of ongemak, H. pylori op te sporen en bij een positieve test over te gaan tot eradicatie ("test and treat" benadering). Twee gerandomiseerde studies in de eerste lijn vergeleken blinde proefbehandeling met PPI's (1 x 20 mg omeprazol per dag gedurende 4 weken of 2 x 20 mg esomeprazol per dag gedurende 1 week) vs. "test and treat" (klassieke triple therapie) gedurende één tot twee weken bij patiënten met maagklachten. Na een jaar was er geen verschil tussen beide strategieën; minder dan één op vier patiënten was op dat moment symptoomvrij. De aan- of afwezigheid van zuurbranden had geen invloed op het resultaat⁴. "Test and treat"

en blinde proefbehandeling met PPI's blijken dus evenwaardig. De eventuele winst van H. pylori eradicatorie op termijn (minder ulcus of maagkanker) moet afgewogen worden tegen de noodzaak van een behandeling met antibiotica.

- a. De studies zijn uitgevoerd in Denemarken en de UK, waar de prevalentie van H. pylori tussen 20 en 30% bedroeg. In de eerste studie werden 722 patiënten (ouder dan 18 jaar en zonder alarmsymptomen) met de klacht epigastrische pijn of ongemak, met of zonder zuurbranden, oprispingen, misselijkheid, of opgeblazen gevoel, at random verdeeld over drie behandelingsgroepen²⁰. De eerste groep kreeg esomeprazol 2x20 mg/d gedurende 1 week; de tweede groep kreeg een H. pylori test, bij een positieve test gevolgd door 1 week eradicatorie (esomeprazol 20 mg+ amoxicilline 1000 mg + clarithromycine 2x500 mg) (de keuze van behandeling bij een negatieve test werd overgelaten aan de arts); de derde groep kreeg eerst esomeprazol 2x20 mg/d gedurende 1 week en indien de symptomen verbeterden, vervolgens een "test and treat" voor H. pylori. De prevalentie van H. pylori in de "test and treat" groep bedroeg 24%. Bij de opvolging na zes weken en na één jaar was er geen verschil tussen de groepen op het vlak van de symptomen. De primaire uitkomst, het percentage dagen zonder symptomen in het jaar van opvolging, was niet verschillend tussen de drie groepen (67% met PPI, 64% met "test and treat", 57% met de combinatie). Het aantal patiënten zonder symptomen bedroeg na zes weken resp. 17% met PPI, 16% met "test and treat", en 14% met de combinatie; na 1 jaar bedroeg het aantal genezen patiënten resp. 23%, 26%, en 22%. De symptoomscore op de "Gastrointestinal Symptom Rating Scale", de score op een vragenlijst die de levenskwaliteit onderzocht, en de patiëntstatisfactie waren vergelijkbaar in de drie groepen. In de eerste groep lag het aantal endoscopieën wel hoger dan in de andere twee groepen. Er was geen verschil tussen de drie behandelingsopties in het aantal bezoeken aan de huisarts of het gebruik van PPI's en H₂-antihistaminica. In de subgroep van patiënten die voornamelijk zuurbranden hadden en in de subgroep van patiënten zonder zuurbranden als predominant symptoom werden dezelfde vaststellingen gedaan²⁰.
- De tweede studie includeerde 699 patiënten (18-65 jaar) die zich aanmeldden bij hun huisarts met klachten van epigastrische pijn, zuurbranden of beide, in afwezigheid van alarmsymptomen²¹. Honderd van de 343 patiënten (29%) uit de "test and treat" groep werden positief bevonden en bij 78% van de positieven werd de H. pylori succesvol geëradiceerd. In de groep die blinde proefbehandeling kreeg, werd dagelijks 20 mg omeprazol toegediend gedurende vier weken. De patiënten werden gedurende 12 maanden opgevolgd. Na de acute behandeling was de arts vrij in de keuze van behandeling van patiënten die hervielen. H. pylori eradicatorie was in de follow-up periode alleen toegelaten wanneer de patiënt een endoscopisch aangetoond peptisch ulcus had. Het percentage patiënten met symptomen na 1 jaar bedroeg 82% in de "test and treat" groep versus 83% in de groep die omeprazol kreeg. Het scoreverschil op de "Short-Form Leeds Dyspepsia Questionnaire" (range 0-16) tussen beide behandelingen bedroeg 0,5 punten (95% BI -0,8 tot 1,8) in de totale groep; 0,9 punten (95% BI -1,2 tot 2,9) in de

subgroep van patiënten met overwegend epigastrische pijn en 1,0 punten (95% BI -1,3 tot 3,2) in de subgroep van patiënten met overwegend zuurbranden. Beide interventiegroepen waren even tevreden over de gekregen behandeling en er was geen significant verschil in het aantal endoscopieën uitgevoerd in de periode van opvolging. Van de patiënten die een PPI genomen hadden, kreeg in het jaar van opvolging geen enkele patiënt eradicatortherapie voor bewezen peptisch ulcus; bij 10 patiënten (2,8%) werd afgeweken van het studieprotocol en werd eradicator toegepast na een positieve H. pylori test²¹.

4.1.3. H. pylori “test and treat” vs. endoscopie

Een meta-analyse van studies bij patiënten met maagklachten waarbij een H. pylori “test and treat” behandeling vergeleken werd met een behandeling op basis van de resultaten van een endoscopie, kan geen verschil tussen beide strategieën in effect op de symptomen aantonen¹⁵. De enige studie in de eerste lijn vond wel een voordeel van endoscopie (gevolgd door behandeling) in vergelijking met “test and treat”^a.

Een andere meta-analyse vindt een kleine winst bij onmiddellijke endoscopie gevolgd door behandeling t.o.v. de “test and treat” benadering in het aantal patiënten bij wie de symptomen na 1 jaar nog aanwezig zijn. De klinische relevantie van het gevonden voordeel (relatieve risicoreductie van 5%) kan in vraag gesteld worden^b. In een langetermijnopvolging van patiënten bleek onmiddellijke endoscopie gevolgd door behandeling, vergeleken met H. pylori “test and treat”, gepaard te gaan met een toename in het gebruik van medische zorgen, zonder winst op het vlak van de symptomen. Er is geen verschil in resultaat tussen patiënten die als voornaamste klacht zuurbranden hebben en patiënten met andere maagklachten^c. Meer onderzoek is nodig vooraleer beide strategieën als equivalent mogen beschouwd worden³. In landen met een hoge prevalentie van H. pylori infectie en peptisch ulcus, waar niet-invasieve H. pylori tests gemakkelijk toe te passen zijn en de kosten voor endoscopie hoog liggen, zal “test and treat” waarschijnlijk een gunstigere kosten-baten verhouding hebben dan systematische endoscopie^d. De keuze voor de “test and treat” strategie doet het aantal endoscopieën significant dalen, maar resulteert in meer eradicatortherapie dan behandeling op basis van endoscopie¹⁵.

- a. Vier studies (n=1412) die beide strategieën vergeleken bij patiënten met maagklachten, 1 in de eerste lijn en 3 in de tweede lijn, toonden geen significant verschil in het aantal patiënten dat symptomatisch bleef na de behandeling (RR=0,94, 95% BI 0,71 tot 1,25)¹⁵. In de studie in de eerste lijn bedroeg het relatieve risico om symptomatisch te blijven na de strategie van “test and treat” 1,37 (95% BI 1,07 tot 1,76) in vergelijking met onmiddellijke endoscopie. Er was geen afzonderlijke analyse voor de patiënten met of zonder zuurbranden als voornaamste klacht.
- b. Een systematische review includeerde 5 RCT's die uitgevoerd waren in de eerste lijn bij in totaal 1.924 patiënten met maagklachten (gemiddelde leeftijd 41 jaar,

50% mannen)^{22,24}. Wat betreft het aantal patiënten die na 1 jaar nog maagklachten vertoonden, bedroeg de relatieve risicoreductie 5% (95% BI 1 tot 8%) voor endoscopie in vergelijking met “test and treat”. In de twee studies waar dit onderzocht werd (n=929), was er geen verschil in effect tussen beide strategieën in de subgroep van patiënten met zuurbranden als voornaamste klacht (RR voor maagklachten na 12 maanden = 0,99; 95% BI 0,93 tot 1,04) en diegenen met epigastrische pijn als voornaamste klacht (RR voor maagklachten na 12 maanden = 0,96; 95% BI 0,89 tot 1,04).

- c. 500 patiënten met maagklachten (en zonder alarmsymptomen) die deelgenomen hadden aan een RCT in de eerste lijn waarin “test and treat” vergeleken werd met onmiddellijke endoscopie gedurende 1 jaar, werden verder opgevolgd tot mediaan 6,7 jaar na randomisatie^{23,25}. Patiënten die de “test and treat” behandeling gekregen hadden, ondergingen nadien minder endoscopieën (0,88 vs 1,5, p<0,001) en gebruikten een lagere dagdosis van PPI's en H₂-antihistaminica. Het aantal consultaties en het aantal hospitalisatiedagen was niet verschillend tussen beide groepen. Het percentage dagen zonder symptomen was niet significant verschillend tussen de endoscopiegroep en de “test and treat” groep (gem. verschil 5%; 95% BI -3% tot 14%), ook niet volgens subgroepenanalyse op basis van de voornaamste klacht. Bij patiënten met voornamelijk zuurbranden (ongeveer één derde van de patiënten) bedroeg het verschil in het aantal dagen met symptomen tussen test and treat en endoscopie gemiddeld 6% (95% BI -0,08 tot 0,19); in de subgroep van patiënten met voornamelijk andere maagklachten (epigastrische pijn, nausea of opgeblazen gevoel) bedroeg het verschil 5% (95% BI -0,05 tot 0,16).

4.2. Opties bij blinde proefbehandeling

4.2.1. Niet-medicamenteuze aanpak

Voedingsmiddelen die vaak in verband gebracht worden met maagklachten zijn uien, pepers, citrusvruchten, koffie, alcohol, koolzuurhoudende dranken, vetrijke maaltijden, chocolade, kruiden en specerijen. De weinige studies daaromtrent kunnen geen samenhang van de klachten aantonen met koffie, kruiden of specerijen²⁶. De patiënt kan geadviseerd worden om voedingsmiddelen te mijden waarvan hij uit ervaring weet dat ze klachten veroorzaken^{12,17}.

Typische refluxsymptomen worden in epidemiologische studies in verband gebracht met roken en alcoholgebruik, maar er is geen gerandomiseerd onderzoek dat nagaat of de symptomen verminderen als de patiënt stopt met roken of alcohol drinken. In enkele gerandomiseerde studies werd het effect van gewichtsreductie (1 studie bij 20 patiënten), het vermijden van zware maaltijden laat in de avond (1 studie bij 20 patiënten), of slapen op een verhoogd hoofdeinde (2 studies met in totaal 224 patiënten) onderzocht, maar werd weinig of geen vermindering van de refluxsymptomen vastgesteld²⁷.

4.2.2. Medicamenteuze aanpak

◇ BLINDE PROEFBEHANDELING VS. PLACEBO

De werkzaamheid van gastroprokinetica, H₂-antihistaminica en PPI's bij de blinde proefbehandeling van patiënten met symptomen van gastro-oesofagale refluxziekte, werd onderzocht in een systematische review²⁸. De meeste patiënten hadden een recidiverend klachtenpatroon. De primaire uitkomst in de review was het verdwijnen van zuurbranden. Uit de schaarse placebo-gecontroleerde studies blijkt dat H₂-antihistaminica en PPI's op korte termijn (2 tot 8 weken) werkzaam zijn op de uitkomst zuurbranden. Bij gebruik van lage doses H₂-antihistaminica vermindert de kans op verdere zuurbranden met een kwart, en bij PPI's met twee derden. Met het gastroprokineticum cisapride werd geen winst gevonden voor de uitkomst zuurbranden, maar wel voor de algemene symptoomverbetering³. Het gebruik van antacida als noodmedicatie lag in de meeste studies significant hoger in de placebogroep dan in de medicatiegroep. Over antacida in monotherapie werd geen onderzoek gevonden.

Er werden geen placebo-gecontroleerde studies gevonden bij patiënten waarbij klachten van zuurbranden niet op de voorgrond staan.

- a. Hoewel in de meeste geïncludeerde studies een endoscopie werd verricht, vond toewijzing van patiënten aan de interventie- of controlegroep plaats ongeacht de resultaten van endoscopie. Wel werden in enkele studies patiënten met ernstige oesofagitis geëxcludeerd^{26,28}. Gelijktijdig gebruik van antacida als noodmedicatie was meestal toegelaten. De duur van de studies bedroeg maximaal 8 weken.

Met cisapride 2x20 mg/d (1 studie bij 322 patiënten, duur 2 weken) werd geen significante winst gevonden op de aanwezigheid van zuurbranden (RR=0,86; 95% BI 0,73 tot 1,01), maar wel op de symptomen in het algemeen (RR voor geen verbetering =0,71; 95% BI 0,56 tot 0,90).

Het H₂-antihistaminicum ranitidine in een dagelijkse dosis van 150 tot 2x150 mg/d werd onderzocht in 2 RCT's (1013 patiënten, duur 2 tot 6 weken). Het relatieve risico voor zuurbranden in vergelijking met placebo bedroeg 0,77 (95% BI 0,60 tot 0,99). De uitkomst "algemene symptoomverbetering" toonde eveneens een significante winst in vergelijking met placebo (RR voor geen verbetering =0,72; 95% BI 0,63 tot 0,81).

De onderzochte PPI's (2 studies, 760 patiënten, duur 2 tot 8 weken) waren omeprazol 1x20 mg/d en esomeprazol 2x20 of 1x40 mg/d. Het relatieve risico voor zuurbranden in vergelijking met placebo bedroeg 0,37 (95% BI 0,32 tot 0,44) met PPI. Er waren geen gegevens voorhanden voor de uitkomst "algemene symptoomverbetering".

◇ VERGELIJKING VAN GENEESMIDDELEN ONDERLING

De meeste vergelijkende studies zijn van korte duur en de geïncludeerde patiënten hebben voornamelijk last van ulcus- of reflux-achtige symptomen¹. Dit bemoeilijkt uitspraken over patiënten met vooral pijn of een opgeblazen gevoel in de maagstreek.

Antacida vs. H₂-antihistaminica

De schaarse onderzoeksgegevens tonen geen verschil in werkzaamheid tussen antacida en H₂-antihistaminica. Een systematische review vond slechts 1 open label RCT die antacida (+algiinaat) vergeleek met ranitidine 300 mg/d gedurende 24 weken bij 255 patiënten met zuurbranden als belangrijkste klacht (patiënten met overwegend epigastrische pijn werden niet geïncludeerd). Er werd geen verschil gevonden tussen beide producten op zuurbranden en algemene verbetering. H₂-antihistaminica zijn meer gebruiksvriendelijk dan antacida, die tot zes keer per dag moeten genomen worden¹.

Antacida vs. PPI

PPI's zijn volgens een systematische review werkzamer dan antacida in het elimineren van de symptomen na 2 tot 6 weken behandeling. Na een behandeling met een PPI had 40% van de patiënten nog maagklachten in vergelijking met 62% bij gebruik van antacida (eventueel in combinatie met algiinaat), waarbij de winst vooral duidelijk was voor de klacht zuurbranden en iets minder voor epigastrische pijn^a.

- a. De review vond drie placebo-gecontroleerde studies met omeprazol en 1 studie die omeprazol vergeleek met een antacidum (+algiinaat)¹. Omdat de placebo-gecontroleerde studies ook gebruik van "over the counter" antacida toelieten, werden de studies door de auteurs van de systematische review beschouwd als een vergelijking tussen PPI's en antacida. De vier studies met in totaal 2.154 patiënten met maagklachten (exclusie van patiënten met zuurbranden in 2 studies) en een opvolgingsduur tussen 2 en 6 weken werden opgenomen in de meta-analyse. Het relatieve risico voor de aanwezigheid van maagklachten in het algemeen na een behandeling met een PPI vs. een antacidum bedroeg 0,65 (95% BI 0,54 tot 0,78). Het relatieve risico van zuurbranden met PPI (omeprazol 10 tot 40 mg/d) t.o.v. antacida (+ algiinaat) bedroeg 0,52 (95% BI 0,45 tot 0,60), het relatieve risico van epigastrische pijn bedroeg 0,80 (95% BI 0,63 tot 1,02). In de studie (n=647) waar gerandomiseerd werd over omeprazol (10-20 mg/d) en een combinatiepreparaat van antacida+algiinaat (4x 10 ml/d) bedroeg het relatieve risico van maagklachten in het algemeen 0,67 (95% BI 0,57 tot 0,79), het risico van zuurbranden 0,52 (95% BI 0,44 tot 0,61), en het risico van epigastrische pijn 0,72 (0,59 tot 0,88)¹.

H₂-antihistaminica vs. PPI

Een meta-analyse van drie studies met een behandelingsduur tussen 2 en 16 weken vond dat PPI's beter de symptomen elimineren dan H₂-antihistaminica. Het aantal patiënten dat na behandeling met een H₂-antihistaminicum nog symptomen had, bedroeg 64%, in vergelijking met 42% na een PPI. Vier à vijf patiënten moeten behandeld worden met een PPI om één extra responder te bekomen in vergelijking met een H₂-antihistaminicum. Het effect was het meest uitgesproken voor het symptoom zuurbranden, maar ook voor de uitkomst epigastrische pijn werd een significante winst met PPI's gevonden^{a3}.

- a. Drie studies met in totaal 1.267 patiënten met maagklachten vergeleken een PPI met een H₂-antihistaminicum: 1 studie vergeleek omeprazol 20 mg/d met cimetidine 2x 400 mg/d gedurende 2 weken, 1 studie lansoprazol 30 mg/d met ranitidine 2x 150 mg/d gedurende 4 weken, en 1 studie omeprazol 10 tot 40 mg/d met een antacidum (+algiinaat) 4x 10 ml/d en ranitidine 150 mg indien nodig gedurende 16 weken¹. In deze laatste RCT was 8% van de patiënten in de antacida-groep op ranitidine overgestapt na 16 weken. De NNT voor 1 extra responder met een PPI vs. een H₂-antihistaminicum bedroeg 4,5 (95% BI 3,1 tot 7,7). Voor de uitkomst zuurbranden bedroeg het relatieve risico na behandeling met een PPI vs. een H₂-antihistaminicum 0,46 (95% BI 0,37 tot 0,57); voor de uitkomst epigastrische pijn 0,69 (95% BI 0,58 tot 0,81)¹.

Gastroprokinetica vs. PPI

In een systematische review werd één gerandomiseerde studie gevonden; die stelde geen verschil vast tussen 8 weken behandeling met cisapride vs. omeprazol voor het aantal patiënten zonder maagklachten na 52 weken^a. Er werden geen studies met domperidon of metoclopramide gevonden.

- a. De studie (n=164), uitgevoerd in de eerste lijn, vond na 1 jaar geen verschil tussen patiënten met maagklachten (leeftijd tussen 18 en 80 jaar) die 8 weken omeprazol gekregen hadden en degenen die 8 weken cisapride kregen (RR= 0,95; 95% BI 0,80 tot 1,13)².

4.3. Beleid na H. pylori test

4.3.1. Beleid bij H. pylori-negatieve patiënten

◇ MAAGZUURSECRETIE-INHIBITOREN

Bij patiënten bij wie geen H. pylori vastgesteld wordt, kan een behandeling met maagzuursecretie-inhibitoren uitprobeerdd worden. Deze strategie werd uitgetest in de eerste lijn bij patiënten met maagklachten die negatief scoorden op een H. pylori test²⁹. Na een behandeling van vier weken verdwenen de klachten volledig met omeprazol bij 24% van de patiënten, met ranitidine bij 11%, met cisapride bij 8%

en met placebo bij 4% (statistisch significant verschil tussen actieve medicatie en placebo)³⁰. Onmiddellijk na de behandeling werd met omeprazol bij meer patiënten een sterke verbetering van de klachten bekomen (51%) dan met ranitidine (36%) of met placebo (23%). Bij patiënten bij wie zuurbranden niet op de voorgrond stond, was het verschil tussen omeprazol en ranitidine niet significant. Na zes maanden is er geen verschil meer tussen beide medicamenteuze opties en zijn ze nauwelijks beter dan placebo: bij ongeveer 40% van de patiënten uit beide groepen zijn de klachten vrijwel verdwenen vs. bij 35% van de patiënten in de placebogroep⁹.

- a. De studie includeerde 468 patiënten²⁹. Epigastrische pijn was bij 40% van de patiënten het belangrijkste symptoom, zuurbranden bij 25% en een opgeblazen gevoel bij 13%. Bij patiënten die vooral last hadden van zuurbranden was het verschil tussen omeprazol en ranitidine meest uitgesproken: de symptomen waren vrijwel verdwenen bij 68% in de omeprazolgroep vs. 37% in de ranitidinegroep. In de groep patiënten bij wie het symptoom zuurbranden niet de belangrijkste klacht was, was het verschil tussen omeprazol en ranitidine niet significant (43% vs. 37%, $p > 0,05$)²⁹.

◇ ENDOSCOPIE

Bij een patiënt met maagklachten die negatief scoort op een *H. pylori* test, kan een endoscopie gedaan worden vooraleer een behandeling in te stellen. Eén gerandomiseerde studie vergelijkt endoscopie vs. geen endoscopie bij *H. pylori*-negatieve patiënten jonger dan 45 jaar die door hun huisarts doorverwezen werden naar de tweede lijn. Het uitvoeren van een endoscopie geeft geen winst voor de symptomen bij een opvolging na zes en twaalf maanden¹⁵.

- a. De RCT includeerde 154 patiënten met maagklachten (leeftijd tussen 18 en 43 jaar) die door hun huisarts doorverwezen waren voor endoscopie na een negatieve *H. pylori* test en zonder alarmsymptomen: de helft kreeg endoscopie en de helft werd opnieuw verwezen naar de huisarts met de mededeling dat een endoscopie niet zinvol was³¹. In de endoscopiegroep waren na zes en na twaalf maanden resp. 47% en 55% van de patiënten verbeterd in vergelijking met resp. 43% en 57% in de groep die terug naar de huisarts verwezen werd (verschil niet statistisch significant). Het medicatiegebruik (antacida, H_2 -antihistaminica, PPI's) en het aantal consultaties bij de huisarts was vergelijkbaar in beide groepen. In de groep die aanvankelijk geen endoscopie kreeg, werd in de opvolgingsperiode significant vaker verwezen naar een specialist (29% vs 10%, $p < 0,05$) en na twaalf maanden had 17,5% toch een endoscopie ondergaan, die echter bij geen enkele patiënt afwijkingen aantoonde. Er was geen afzonderlijke analyse voor patiënten met of zonder zuurbranden als belangrijkste klacht.

4.3.2. Beleid bij H. Pylori-positieve patiënten

◇ H. PYLORI ERADICATIE

Bij H. pylori-positieve patiënten met maagklachten vermindert triple therapie met antibiotica en een PPI de kans op symptomen op termijn. In een placebo-gecontroleerde studie bedroeg het aantal patiënten dat volledig symptoomvrij was na 1 jaar 28% met eradicietherapie en 15% met placebo⁹. Eradicietherapie is werkzamer dan alleen toediening van PPI's: respectievelijk 60% en 47% van de patiënten zijn een jaar na de behandeling symptoomvrij⁹. Dit betekent dat in vergelijking met enkel symptomatische behandeling 8 patiënten moeten behandeld worden met eradicietherapie om 1 extra patiënt symptoomvrij te krijgen.

- a. De RCT bij 294 patiënten met maagklachten (reflux-like, ulcer-like of dysmotility-like) en een bewezen H. pylori infectie, vond een absoluut risicoverschil in het aantal symptoomvrije patiënten na 1 jaar van 13% (95% BI 4 tot 24%) tussen eradicietherapie en placebo^{32,33}.
- b. Twee RCT's met in totaal 563 patiënten vergeleken eradicietherapie met alleen een PPI:
 - de eerste studie vergeleek eradicietherapie van 7 dagen met 2 maal daags omeprazol 20mg + metronidazol 500 mg + clarithromycine 250mg vs. omeprazol 2x 20 mg/d gedurende 7 dagen bij 294 patiënten met maagklachten (patiënten met GORD werden geëxcludeerd)
 - de tweede studie vergeleek 1 week eradicietherapie met 2 maal daags lansoprazol 30 mg + clarithromycine 250 mg/d + amoxicilline 1g gevolgd door lansoprazol 30mg/d gedurende 3 of 7 weken vs. lansoprazol 30 mg/d gedurende 4 of 8 weken bij 543 patiënten met hoofdzakelijk epigastrische pijn.Volgens een meta-analyse van beide studies bedraagt het relatieve risico voor herval van de symptomen 0,76 (95% BI 0,63 tot 0,91) in het voordeel van eradicietherapie¹.

◇ ERADICATIESHEMA

Er zijn verschillende medicatieschema's voorgesteld voor eradicatie van H. pylori (triple therapie⁹, quadruple therapie⁶, sequentiële therapie⁷ en andere⁸). Bij de keuze wordt best rekening gehouden met de prevalentie van resistentie voor bepaalde antibiotica in de populatie. Vooral resistentie voor clarithromycine kan het risico van therapiefalen verhogen³⁴. In geval van resistentie voor clarithromycine bij meer dan 15 à 20% van de patiënten neemt het effect van triple therapie sterk af (bijna 60% daling volgens een meta-analyse)³⁵. Om die reden wordt clarithromycine beter niet gebruikt in regio's met een prevalentie van clarithromycine-resistentie boven de 15 à 20% of bij patiënten die eerder al een macrolide kregen. De prevalentie van

resistentie voor clarithromycine in België bedraagt volgens experts tussen 11 en 18%.

Het huidige (2009) schema in België is de volgende triple therapie³⁶: gedurende 7 à 10 dagen tweemaal per dag:

- een protonpompinhibitor (esomeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg of rabeprazol 20 mg) vóór de maaltijd
- amoxicilline 1 g of metronidazol 500 mg
- clarithromycine 500 mg

Patiënten moeten duidelijk geïnformeerd worden dat het succes van de behandeling afhankelijk is van de therapietrouw³⁴.

- a. Triple therapie met een combinatie van een PPI, clarithromycine en amoxicilline of metronidazol is de meest aanbevolen behandeling voor eradicatie van *H. pylori*. Volgens meta-analyses zijn er geen verschillen tussen PPI's qua werkzaamheid, maar geeft een dubbele dosis wel meer kans op succes dan een standaarddosis. Slechts 5% van de patiënten ervaart met deze triple therapie ongewenste effecten (meest voorkomend zijn diarree en smaakstoornissen) en deze geven zelden aanleiding tot het onderbreken van de behandeling^{34,37}. Over de optimale behandelingsduur zijn de meningen verdeeld. Een meta-analyse van RCT's stelt een significante, maar kleine winst vast bij het verlengen van de behandelingsduur van 7 naar 10 of 14 dagen (absoluut risicoverschil resp. 4% en 5%). Uit een subgroepenanalyse blijkt de winst alleen significant voor amoxicilline en niet voor metronidazol^{34,37}. Resistentie t.a.v. metronidazol lijkt de uitkomst van de behandeling dan weer niet te beïnvloeden. Metronidazol zou ook overwogen moeten worden bij patiënten die allergisch zijn aan penicillines. Testen voor de gevoeligheid van de kiemen wordt door experts alleen aangeraden bij falen van twee uitgetoetste behandelingen³⁶.
- b. Met quadruple therapie, bestaande uit een PPI, bismuth (meestal subsalicylaat of subcitraat)³⁸, metronidazol en tetracycline gedurende 7 dagen wordt volgens een meta-analyse van RCT's een zelfde eradicatiegraad ($\geq 80\%$) bereikt als met de klassieke triple therapie³⁴. Het effect van de quadruple therapie stijgt met 6% wanneer de behandelingsduur verlengd wordt tot meer dan 7 dagen³⁴. Een meta-analyse van RCT's vindt geen verschil tussen triple en quadruple therapie op het vlak van therapietrouw of ongewenste effecten³⁴. Bismuthsubcitraat en subsalicylaat zijn in België niet te verkrijgen; bismuthsubgallaat en -subnitraat zijn magistraal beschikbaar.
- c. Bij een sequentiële therapie wordt een PPI gecombineerd met amoxicilline gedurende vijf dagen, waarna het PPI gecombineerd wordt met clarithromycine en een nitroimidazol, zoals metronidazol, voor de volgende vijf dagen. Uit een meta-analyse bleek dat eradicatie van *H. pylori* bereikt werd bij meer patiënten na sequentiële therapie dan na triple therapie. De meta-analyse combineerde de resultaten van 10 RCT's bij 2.747 patiënten die positief testten op *H. pylori* en nog geen eerdere behandeling kregen. De eradicatiegraad bedroeg 93,4% na sequentiële therapie versus 76,9% na standaard triple therapie, met een ARR van 16% (95% BI 14 tot 19%). Er was geen verschil in therapietrouw:

97,4% bij sequentiële therapie vs 96,8% bij standaardtherapie. Alle studies waren echter uitgevoerd in Italië, slechts 1 studie was dubbelblind, en er waren aanwijzingen van publicatiebias^{34,35}. Een nadeel van sequentiële therapie is dat er bij patiënten met therapiefalen minder mogelijkheden overblijven voor behandeling, gezien zij reeds drie antibiotica genomen hebben. Een ander mogelijk nadeel is dat het regime meer complex is, hoewel studies geen verschillen in therapietrouw vonden in vergelijking met triple therapie. De sequentiële behandeling kan niet gebruikt worden bij patiënten met allergie voor penicillines. Onderzoek in meerdere landen is nodig vooraleer deze behandeling kan aanbevolen worden^{34,39}. Voorlopig zijn er nog geen dubbelblinde studies uitgevoerd buiten Italië⁴⁰.

- d. Levofloxacin wordt soms gebruikt in combinatie met een PPI en amoxicilline wanneer standaardtherapie faalt. Vanwege de resistentieproblematiek en het feit dat dit antibioticum een belangrijke plaats inneemt bij de behandeling van lagere luchtweginfecties, dient het voorbehouden te worden voor patiënten bij wie de standaardradicatie faalt^{41,40}.

4.4. Beleid na negatieve endoscopie

Zowel studies bij patiënten met functionele dyspepsie (pijn of opgeblazen gevoel in de maagstreek zonder endoscopische afwijkingen) als studies bij patiënten met endoscopie-negatieve refluxziekte (ENRD, zuurbranden zonder endoscopische afwijkingen) worden besproken.

4.4.1. Niet-medicamenteuze aanpak

Bij patiënten met functionele dyspepsie zijn verschillende psychotherapeutische interventies onderzocht, met name cognitieve therapie, hypnotherapie, psychodynamische therapie, en toegepaste relaxatietherapie². Voor elk van deze therapieën is één RCT uitgevoerd, die telkens een significante vermindering van de symptomen aantoonde in vergelijking met de controlegroep. De auteurs van een systematische review besluiten dat er meer onderzoek nodig is om een definitieve uitspraak te kunnen doen over het effect van psychotherapie bij functionele dyspepsie⁸.

- a. De vier studies werden afzonderlijk besproken omdat de gegevens geen meta-analyse toelieten⁴¹.
Eén studie bij 103 patiënten stelde een significante verbetering na 12 en 52 weken vast in de pijnuitkomsten na relaxatietherapie in vergelijking met een controlegroep.
Eén studie (n=50) vond een significante winst na 1 jaar met cognitieve therapie in vergelijking met een controlegroep voor de uitkomsten epigastrische pijn, misselijkheid en opgeblazen gevoel.

Eén studie bij 73 patiënten vergeleek psychodynamische therapie met ondersteunende therapie en vond significant minder dyspepsie in de eerste groep na 12 weken behandeling.

Eén studie bij 126 patiënten vergeleek het effect van 16 weken van de volgende interventies: hypnotherapie, een combinatie van ondersteunende therapie + placebo, ranitidine 2x150mg/d. In de groep die hypnotherapie kreeg verbeterden de symptomen bij 59% van de patiënten, t.o.v. 41% (p=0.057) in de groep die ondersteuning + placebomedicatie kreeg, en 33% (p=0.01) in de groep die ranitidine nam. Bij de follow-up na 40 weken waren de symptomen verbeterd bij resp. 73%, 34% (p<0.02) en 43% (p<0.01) van de patiënten. Er waren ook minder consultaties in de hypnotherapiegroep en geen enkele patiënt nam medicatie, in vergelijking met 82% in de groep die ondersteuning kregen en 90% in de ranitidinegroep^{12,42}.

4.4.2. Medicamenteuze aanpak

◇ BEHANDELING VAN DE SYMPTOMEN

Geneesmiddelen vs. placebo

Gastroprokinetica

Van de in België beschikbare gastroprokinetica zijn alleen cisapride en domperidon onderzocht in gerandomiseerde studies bij patiënten met *functionele dyspepsie*. Gemiddeld verbetert 57% van de patiënten na toediening van een gastroprokineticum ten opzichte van 47% met placebo⁹. De resultaten moeten met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden, omdat er aanwijzingen zijn voor publicatiebias en omdat de meeste studies methodologische tekortkomingen vertonen⁴⁴. Drie op vier studies onderzochten cisapride, dat vanwege het risico van ernstige ongewenste effecten niet meer bij functionele dyspepsie gebruikt wordt⁴³. Over domperidon werd in een systematische review slechts 1 kleine studie gevonden, die een positief effect vindt op het verzadigingsgevoel⁹.

- a. De systematische review includeerde 19 studies met in totaal 3.178 patiënten en een studieduur tussen 3 en 12 weken⁴⁴.
- b. De studie onderzocht het effect van vier weken domperidon (3x10 mg/d) bij 40 patiënten met chronische dyspepsie en vertraagde maaglediging^{12,44}. In de domperidongroep waren de symptomen onveranderd of verslechterd bij 35% van de patiënten, in vergelijking met 80% in de placebogroep (relatief risico=0,44; 95% BI 0,23 tot 0,83).

Hoewel metoclopramide vaak voorgeschreven wordt bij functionele dyspepsie, ontbreekt gerandomiseerd onderzoek voor die indicatie¹².

In een systematische review over behandeling van patiënten met *endoscopie-negatieve refluxziekte* werden geen placebo-gecontroleerde studies met gastroprokinetica gevonden²⁸.

Antacida

Hoewel antacida vaak gebruikt worden, is er geen bewijs voor hun werkzaamheid bij *functionele dyspepsie*¹³. Een systematisch literatuuroverzicht vermeldt 1 RCT bij 109 patiënten, die geen significant effect kan aantonen van zes weken behandeling met antacida (37% verbeterd) t.o.v. placebo (38% verbeterd)^{13,42}.

Er werden geen placebo-gecontroleerde studies met antacida gevonden bij patiënten met *endoscopie-negatieve refluxziekte*²⁸.

H₂-antihistaminica

Uit een systematische review blijkt dat gemiddeld 54% van de patiënten met *functionele dyspepsie* verbetert na toediening van een H₂-antihistaminicum ten opzichte van 40% met placebo⁴. De studies zijn over het algemeen van lagere kwaliteit dan de studies met PPI's⁴².

Een systematische review over de behandeling van patiënten met *endoscopie-negatieve refluxziekte* vond dat meer patiënten vrij waren van zuurbranden met H₂-antihistaminica dan met placebo, maar vond geen significante winst op het vlak van algemene symptoomverbetering⁵.

- a. De meta-analyse includeerde 12 RCT's bij in totaal 2.183 patiënten (studieduur 2 tot 6 weken) met "ulcus-negatieve dyspepsie", gedefinieerd als symptomen van dyspepsie met negatieve endoscopie of radiografie en exclusie van andere organische aandoeningen en NSAID-gebruik⁴². Studies bij patiënten met uitsluitend reflux of zuurbranden werden niet in de review opgenomen. De symptomen verbeterden vaker met H₂-antihistaminica dan met placebo (relatieve risicoreductie voor de uitkomst "geen verbetering" = 23% (95% BI 8% tot 35%)⁴².
- b. In twee studies (n=514) werd het aantal patiënten met zuurbranden gerapporteerd, met een RR=0,84 (95% BI 0,74 tot 0,95). Het relatieve risico voor de uitkomst "algemene symptoomverbetering" toonde geen winst (RR voor geen verbetering= 0,41 (95% BI 0,13 tot 1,33)³⁸.

PPI's

Uit een systematische review bij patiënten met *functionele dyspepsie* blijkt dat gemiddeld 34% gunstig reageert op een behandeling met een PPI ten opzichte van 25% met placebo⁴. De meeste studies die een PPI onderzochten, rapporteerden het aantal genezen patiënten (gedefinieerd als patiënten zonder of met minimale dyspepsiesymptomen) aan het einde van de behandeling. De respons lag bijgevolg lager dan in de studies naar het effect van antacida en H₂-antihistaminica, die

meestal nagingen hoeveel patiënten een verbetering in de symptomen vertoonden⁴². Een standaarddosis PPI's heeft niet meer effect dan een lagere dosis⁴².

In een systematische review bij patiënten met *endoscopie-negatieve refluxziekte* waren significant meer patiënten vrij van zuurbranden na een behandeling met een PPI dan na placebo (relatief risico van 0,69)⁹.

- a. De meta-analyse includeerde 10 RCT's met in totaal 3.347 patiënten (studieduur 2 tot 8 weken)⁴². De onderzochte PPI's waren omeprazol (6 studies), lansoprazol (3 studies) en esomeprazol (1 studie). De RRR met PPI's vs placebo bedroeg 13% (95% BI 4% tot 20%). Zes studies (2.032 patiënten) vergeleken een lage met een standaarddosis en vonden geen verschil (RRR standaard vs. lage dosis = 2%; 95% BI -4 tot 8%).
- b. Zeven placebo-gecontroleerde RCT's bij in totaal 2.345 patiënten onderzochten PPI's (voornamelijk omeprazol) en vonden een relatief risico van 0,69 (95% BI 0,62 tot 0,78) voor de aanwezigheid van zuurbranden in vergelijking met placebo²⁸. Vijf RCT's rapporteerden de uitkomst "algemene symptoomverbetering" (RR voor geen verbetering = 0,61 (95% BI 0,54 tot 0,69)).

Sucralfaat

In de enkele beschikbare studies bij patiënten met *functionele dyspepsie* kan geen significant effect van sucralfaat aangetoond worden⁴².

Er werden geen studies bij patiënten met *endoscopie-negatieve refluxziekte* gevonden.

Misoprostol

Misoprostol is beperkt onderzocht bij patiënten met *functionele dyspepsie* en de bevindingen van de beschikbare studies zijn tegenstrijdig⁴².

Er werden geen studies bij patiënten met *endoscopie-negatieve refluxziekte* gevonden.

Antidepressiva

Tricyclische antidepressiva worden soms voorgeschreven bij *functionele dyspepsie* vanwege hun anticholinerge en analgetische effecten, gewoonlijk in een lagere dosis dan bij depressie¹². Er is beperkt bewijs dat amitriptyline de dyspeptische symptomen kan verminderen. Het effect van SSRI's bij functionele dyspepsie is niet onderzocht en voor venlafaxine kon geen effect aangetoond worden in een placebo-gecontroleerde studie^{9,12}.

- a. Twee kleine studies, een open studie bij 27 patiënten en een placebo-gecontroleerde cross-over studie bij 7 patiënten, onderzochten amitriptyline (30 tot 50 mg/d) gedurende vier weken en vonden een significant groter effect op

de symptomen in vergelijking met placebo of een controlegroep zonder behandeling⁵³.

Een placebo-gecontroleerde studie bij 160 patiënten vond geen effect van venlafaxine: het aantal patiënten zonder symptomen bedroeg na 8 weken behandeling met venlafaxine 37% vs. 39% met placebo, na 20 weken 42% vs. 41%⁵³.

Er werden geen studies bij patiënten met *endoscopie-negatieve refluxziekte* gevonden.

Therapie op basis van planten

Het effect van therapie op basis van planten bij *functionele dyspepsie* werd besproken in een systematisch literatuuroverzicht. De onderzochte plantenpreparaten waren o.a. stinkende gouwe (*Chelidonium majus*), curcuma (*Curcuma xanthorrhiza / domestica*), bananenpoeder (*Musa ssp.*), "*Emblica officinalis*" (*Witthania somnifera*), en een combinatieproduct van peppermunt (*Mentha piperita*) en karwij (*Carum carvi*). Telkens werd een statistisch significant effect op de dyspepsiesymptomen gevonden. De meeste studies waren van lage kwaliteit (specificatie en kwaliteit van producten, stellen van diagnose, definitie van uitkomsten), hadden kleine patiëntenaantallen en een korte opvolgingsduur (tussen 7 dagen en 8 weken). Bovendien kan publicatiebias niet uitgesloten worden. De onderzochte preparaten lijken in de studies weinig ongewenste effecten te geven. Er zijn wel meldingen van hepatotoxiciteit na gebruik van stinkende gouwe⁵⁴. In enkele studies werd een combinatiepreparaat met 9 verschillende plantenextracten onderzocht: een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie bij 315 patiënten stelde een statistisch significante verbetering van de symptomen vast na resp. vier en acht weken¹². De klinische relevantie van het gevonden effect kan in vraag gesteld worden⁵⁵. Het combinatieproduct bevat o.a. extract van stinkende gouwe⁵⁵.

Er werden geen studies bij patiënten met *endoscopie-negatieve refluxziekte* gevonden.

Vergelijking van geneesmiddelen onderling

H₂-antihistaminica vs. gastroprokinetica

Uit de enkele studies bij patiënten met *functionele dyspepsie* blijkt geen verschil in effect tussen H₂-antihistaminica en gastroprokinetica¹². Het enige onderzochte gastroprokineticum was cisapride, dat vanwege mogelijk ernstige ongewenste effecten in België niet meer gebruikt wordt voor functionele dyspepsie. Er zijn geen vergelijkingen met de andere in België beschikbare gastroprokinetica. De onderzochte H₂-antihistaminica zijn nazitidine (niet in België beschikbaar) en ranitidine.

Er werden geen studies bij patiënten met *endoscopie-negatieve refluxziekte* gevonden.

H₂-antihistaminica vs. antacida

Een systematische review vond slechts één gerandomiseerde studie bij 104 patiënten met *functionele dyspepsie*. Hieruit bleek geen verschil in het aantal patiënten die verbeterd waren na een behandeling van twee weken met cimetidine in vergelijking met een behandeling met een antacidum⁴².

Er werden geen studies bij patiënten met *endoscopie-negatieve refluxziekte* gevonden.

H₂-antihistaminica vs. sucralfaat

Een open-label RCT die ranitidine vergeleek met sucralfaat bij 100 patiënten met *functionele dyspepsie*, stelde vast dat het risico om aan het einde van de behandeling nog steeds matige of ernstige symptomen te vertonen, significant hoger lag met ranitidine dan met sucralfaat⁴³. Deze bevinding is in tegenstelling met de afwezigheid van een effect van sucralfaat in placebo-gecontroleerde studies en dient bevestigd te worden in bijkomend onderzoek.

Er werden geen studies bij patiënten met *endoscopie-negatieve refluxziekte* gevonden.

H₂-antihistaminica vs. PPI's

Over de vergelijking tussen PPI's en H₂-antihistaminica bij *functionele dyspepsie* werd slechts één gerandomiseerd onderzoek gevonden. Er kon geen significant verschil aangetoond worden in het aantal patiënten dat symptomenvrij was na 2 weken behandeling met ranitidine vs. omeprazol⁸.

In de studies die H₂-antihistaminica vergeleken met PPI's bij patiënten met *endoscopie-negatieve refluxziekte*, waren er significant meer patiënten zonder zuurbranden na een behandeling met PPI's dan met H₂-antihistaminica⁹.

- a. De RCT onderzocht ranitidine 150 mg/d vs. omeprazol 10 of 20 mg/d (vs placebo) bij 792 patiënten met een negatieve endoscopie. De relatieve risicoreductie in het aantal patiënten dat na twee weken nog niet symptomenvrij was na behandeling met omeprazol in vergelijking met ranitidine bedroeg 7% (95% BI -3% tot 16%)⁴².
- b. Vier RCT's (n=960) vergeleken PPI's (omeprazol 10 of 20 mg of pantoprazol 40 mg) met H₂-antihistaminica (nizatidine 2x150 mg, cimetidine 4x400 mg, ranitidine 2x150 mg of famotidine 2x20 mg) op de uitkomst zuurbranden en vonden een relatief risico van 0,78 (95% BI 0,62 tot 0,97). PPI's waren ook superieur aan H₂-antihistaminica op het vlak van de algemene symptoomverbetering (RR voor geen verbetering= 0,82; 95% BI 0,73 tot 0,93)²⁸.

PPI's onderling

Er werden geen studies bij patiënten met *functionele dyspepsie* gevonden.

Vergelijkende studies bij patiënten met *endoscopie-negatieve refluxziekte* kunnen geen verschil aantonen tussen esomeprazol en omeprazol⁴⁵. Na vier weken behandeling met omeprazol 20 mg bedraagt het percentage patiënten dat vrij is van zuurbranden 58 à 68% in vergelijking met 57 à 70% met esomeprazol 20 of 40 mg⁹.

- a. Drie RCT's vergeleken een behandeling van vier weken esomeprazol vs. omeprazol bij patiënten die als voornaamste klacht zuurbranden hadden, maar geen letsels vertoonden bij endoscopie. De primaire uitkomst was het percentage patiënten vrij van zuurbranden⁴⁵.
 - 1 studie (n=1282) vergeleek esomeprazol 40 mg en esomeprazol 20 mg met omeprazol 20 mg en vond succespercentages van resp. 57, 61 en 58% (niet significant)
 - 1 studie (n=693) vergeleek esomeprazol 40 mg met omeprazol 20 mg en vond succespercentages van resp. 70 en 68% (niet significant)
 - 1 studie (n=670) vergeleek esomeprazol 20 mg met omeprazol 20 mg en vond succespercentages van resp. 62 en 60% (niet significant)

◆ ERADICATIE VAN H. PYLORI

H. pylori eradication vs. placebo

Uit gerandomiseerd onderzoek blijkt dat de voordelen van *H. pylori* eradication in de behandeling van de symptomen beperkter zijn bij *functionele dyspepsie* dan bij peptisch ulcus; 14 patiënten met functionele dyspepsie en aanwezigheid van *H. pylori* moeten eradicatietherapie krijgen, om bij één extra patiënt een symptoomverbetering te bekomen⁹. Er is geen onderzoek gevonden over het effect van eradication op de symptomen over een termijn langer dan 1 jaar. De veronderstelling dat met eradication van *H. pylori* het risico van oesofagitis kan toenemen, wordt niet bevestigd in gerandomiseerd onderzoek⁹.

Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat het risico om een peptisch ulcus te ontwikkelen bij aanwezigheid van *H. pylori* 10 tot 15% bedraagt^{17,32}. Eradicatie bij *H. pylori*-positieve patiënten zonder bewezen ulcus zou het voordeel kunnen hebben dat het risico om in de volgende jaren een ulcus te ontwikkelen verkleint⁴⁷. In drie van de vier studies die dit onderzochten, werd 12 maanden na eradication een lager risico van endoscopisch ulcus vastgesteld in vergelijking met placebo⁹. Er zijn geen gegevens over het preventieve effect van eradication in het ontwikkelen van peptisch ulcus op langere termijn. *H. pylori* is ook een risicofactor gebleken voor maagkanker: het risico van 1% is zes tot acht maal hoger dan bij patiënten zonder *H. pylori*^{17,32}. Het preventieve effect van eradication van *H. pylori* op de ontwikkeling van maagkanker is voorsnog niet bewezen⁴⁷.

De meest voorkomende ongewenste effecten van eradicatie zijn diarree en smaakstoornissen⁴⁶. Occasioneel kan pseudomembraneuze colitis optreden⁴⁷.

- a. In een meta-analyse van 17 studies (3.566 patiënten, studieduur tussen 3 en 12 maanden) werd een relatieve risicoreductie van dyspepsie van 10% (95% CI 6 tot 14%) vastgesteld in de H. pylori eradicatie groep in vergelijking met placebo⁴⁶. De gemiddelde respons (gedefinieerd als het aantal patiënten met geen of milde symptomen) bedroeg 29% met placebo vs. 36% met H. pylori-eradicatie. In subgroepenanalyses werd een gelijkaardige respons gevonden bij patiënten met "ulcer-like" symptomen als bij patiënten met "dysmotility-like" symptomen.
Twee studies gingen niet alleen het effect op de symptomen na, maar onderzochten ook of er een verschil was tussen eradicatietherapie en placebo voor de incidentie van oesofagitis na 12 maanden. De percentages patiënten met oesofagitis na eradicatie vs. placebo bedroegen resp. 6% en 3% (RRR=2,07, 95% BI 0,94 tot 4,56). Twee andere studies die met dit doel opgezet waren, konden evenmin een significant verhoogd risico van oesofagitis na eradicatie aantonen⁴⁶.
- b. Vier studies rapporteerden de resultaten van een endoscopisch onderzoek na 12 maanden om na te gaan of de patiënten vrij bleven van ulcera⁴⁶. In de placebogroep ontwikkelden resp. 4%, 5%, 0% en 7,5% van de patiënten een peptisch ulcus; in de eradicatiegroep was dit resp. 0,6%, 2%, 2% en 2,5%.

Er werden geen studies bij patiënten met *endoscopie-negatieve refluxziekte* gevonden.

H. pylori eradicatie vs. behandeling van de symptomen na negatieve endoscopie

Van de drie studies die H. pylori eradicatie vergeleken met enkel behandeling van de symptomen (H₂-antihistaminica, sucralfaat of de combinatie ranitidine+metoclopramide) bij patiënten met *functionele dyspepsie* en een bewezen H. pylori infectie, vonden er twee een significant verschil in effect op de dyspepsiesymptomen ten voordele van eradicatietherapie. De grootste studie toonde echter geen significant verschil. De symptomatische winst van eradicatie is dus niet overtuigend aangetoond⁸. Een vergelijkende studie met PPI's werd niet gevonden.

- a. Alle studies onderzochten triple therapie met bismuth (subcitraat of subnitraat)⁴⁶. In België zijn enkel bismuthsubnitraat en -subgallaat te verkrijgen (magistraal).
 - 1 studie (n=41, duur 8 weken) vergeleek triple therapie (bismuthsubcitraat+amoxicilline+metronidazol) met toediening van H₂-antihistaminica (product niet vermeld) gedurende twee maanden. Het gemiddeld scoreverschil op de symptoomscore (range van 0 tot 10) bedroeg 1,7 (95% BI 0,65 tot 2,75) in het voordeel van eradicatietherapie⁴⁹.
 - 1 studie (n=62, duur 3 maanden) vergeleek triple therapie (bismuth subcitraat+tetracycline+metronidazol) met 4 weken toediening van

sucralfaat. Het aantal patiënten zonder symptomen na drie maanden bedroeg 81% in de groep die eradicietherapie kreeg vs. 33% in de groep die sucralfaat nam⁴⁸.

- 1 studie (n=157, duur 4 weken) vergeleek triple therapie (bismuth subnitraat+metronidazol+amoxicilline) met de combinatie ranitidine+metoclopramide. Aan het einde van de studie was 27,4% van de patiënten bijna of volledig symptomvrij met eradicietherapie vs. 19,2% in de controlegroep (p=0,26, niet significant).

Er werden geen studies bij patiënten met *endoscopie-negatieve refluxziekte* gevonden.

4.4.3. Onderhoudsbehandeling of alleen behandelen bij symptomen?

◇ ONDERHOUDSBEHANDELING VS. PLACEBO

Er werden geen studies gevonden over onderhoudsbehandeling bij *functionele dyspepsie*.

Een systematische review bij patiënten met *endoscopie-negatieve refluxziekte* vermeldt 2 RCT's over onderhoudsbehandeling versus placebo, één met cisapride 10 of 20 mg (n=118) en één met omeprazol 10 mg (n=495).

De inname van cisapride gaf geen winst op het vlak van symptoomremissie: na 24 weken behandeling had in de cisapridegroepen nog 59,8% van de patiënten symptomen in vergelijking met 69,4% in de placebogroep (niet significant).

Omeprazol leverde wel een winst op: na 24 weken had 18,6% nog symptomen in vergelijking met 47% in de placebogroep⁵.

◇ "ON DEMAND" BEHANDELING VS. PLACEBO

Bij "on demand" toediening wordt de medicatie opnieuw opgestart vanaf het ogenblik dat de klachten recidiveren en zo lang als nodig voortgezet om voldoende symptoomcontrole te verkrijgen⁵⁰.

Er werden geen studies gevonden over "on demand" behandeling vs. placebo bij *functionele dyspepsie*.

In een systematische review werd de werkzaamheid van "on demand" therapie nagegaan bij patiënten met *endoscopie-negatieve refluxziekte*^{51,52}. PPI's "on demand" bleken bij deze patiënten werkzamer dan placebo⁹.

- a. Vier studies (n=1919) vergeleken “on demand” inname van een PPI (omeprazol 10 of 20 mg, esomeprazol 20 of 40 mg, raboprazol 10 mg) met placebo bij patiënten met endoscopie-negatieve refluxziekte gedurende zes maanden. De bereidheid om de behandeling verder te zetten was groter bij “on demand” inname van de actieve medicatie dan bij “on demand” placebo⁵².

◆ “ON DEMAND” BEHANDELING VS. CONTINUE BEHANDELING

Er werden geen studies gevonden over “on demand” behandeling bij *functionele dyspepsie*.

“On demand” toediening van PPI’s was volgens de resultaten van 1 studie (n=622) minstens even werkzaam als continue behandeling met PPI’s bij patiënten met *endoscopie-negatieve refluxziekte*; resp. 93% en 88% van de patiënten wenste de behandeling verder te zetten⁵⁰.

5. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties

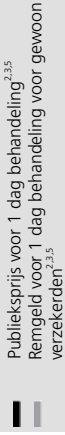





	Ongewenste effecten	Contra-indicaties / Voorzorgen	Interacties
H₂-antihistaminica	<p>Vaak (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diarree - Spierpijn, vermoeidheid, duizeligheid - Huidruptie - Reversibele gynaecomastie, al dan niet geassocieerd aan hyperprolactinemie, vooral bij langdurige behandeling met cimetidine <p>Zelden (0,01-0,1%), maar ernstig:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interstitiële nefritis, gestoorde levertesten en hepatitis, pancreatitis (reversibel) 	<p>Contra-indicaties</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atrofische gastritis gezien de achloorhydrine nog versterkt wordt. <p>Voorzorgen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gebruik van maagzuursecretie-inhibitoren kan bij maligniteit de pijn verminderen en op die manier kan de diagnose vertraagd worden. - Bij nierinsufficiëntie dienen de doses van de H₂-antihistaminica gereduceerd te worden. - Voorzichtig te gebruiken in geval van zwangerschap en borstvoeding. 	<ul style="list-style-type: none"> - Door de verminderde zuurtegraad van de maag kan de resorptie van andere geneesmiddelen gewijzigd worden, bv. verminderde resorptie van ketoconazol en itraconazol. - Cimetidine: inhibitie van verschillende CYP-iso-enzymen, met vertragen van de hepatische biotransformatie van meerdere geneesmiddelen, bijvoorbeeld de vitamine K-antagonisten, sommige benzodiazepines, sommige β-blokkers, fenytoïne en theofylline. - De overige antihistaminica: geen klinisch relevante inhibitie van de afbraak van andere geneesmiddelen.
protonpompinhibitoren	<p>Vaak (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, buikpijn en flatulentie - Slaperigheid, slaapstoornissen, duizeligheid, hoofdpijn en parasthesiën <p>Soms (0,1-1%), maar ernstig:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verhogen van de transaminasen - Gehoorstoornissen <p>Zelden (0,01-0,1%), maar ernstig:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Overgevoelighedsreacties (urticaria, anafylactische shock) - Verwardheid en hallucinaties bij ouderen en ernstig zieken 	<p>Contra-indicaties</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atrofische gastritis gezien de achloorhydrine nog versterkt wordt. <p>Voorzorgen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gebruik van maagzuursecretie-inhibitoren kan bij maligniteit de pijn verminderen en op die manier kan de diagnose vertraagd worden. - Voorzichtig te gebruiken in geval van leverinsufficiëntie, zwangerschap en borstvoeding. 	<ul style="list-style-type: none"> - Door de verminderde zuurtegraad van de maag kan de resorptie van andere geneesmiddelen gewijzigd worden, bv. verminderde resorptie van ketoconazol en itraconazol. - De protonpompinhibitoren zijn substraten van meerdere CYP-iso-enzymen, met mogelijkheid van interacties. Klinisch belangrijk blijkt de inhibitie van CYP2C19 door omeprazol en esomeprazol, met vertragen van de afbraak van geneesmiddelen die door CYP2C19 worden afgebroken.



<ul style="list-style-type: none"> - Natriumwaterstofcarbonaat is aanwezig in vele associatiepreparaten. Wanneer regelmatig hoge doses worden ingenomen kan alkalose met permanente alkaliserings van de urine optreden: dit verhoogt het risico van nierstenen. - Calciumcarbonaat kan verantwoordelijk zijn voor alkalose en verhoogde calciurie. De calciumzouten die in de darm worden gevormd, kunnen aanleiding geven tot obstipatie. - Magnesiumhydroxide werkt laxerend. Bij nierinsufficiëntie kan magnesiumtentie optreden, gekarakteriseerd door neuromusculaire of cardiovasculaire afwijkingen. - Algedraat (aluminiumhydroxide) kan in de darm aanleiding geven tot vorming van onoplosbare aluminiumfosfaten, met risico van hypofosfatemie en osteomalacie. Niettegenstaande de geringe resorptie kan bij nierinsufficiëntie toch accumulatie van aluminium optreden, met encefalopathie, osteodystrofie en anemie. Aluminium kan obstipatie geven. 	<p>Contra-indicaties</p> <ul style="list-style-type: none"> - Algedraat: hypofosfatemie <p>Voorzorgen</p> <ul style="list-style-type: none"> - De inname van natrium bij toediening van natriumwaterstofcarbonaat kan problemen geven bij bestaan van hypertensie, hartfalen en sommige nierandoeningen. - Algedraat: nierinsufficiëntie 	<ul style="list-style-type: none"> - Gewijzigde resorptie van andere geneesmiddelen ofwel door verandering van de pH van de maag (bv. verminderde resorptie van ketoconazol) ofwel door vorming van niet-resorbeerbare complexen (bijvoorbeeld met de tetracyclines, digoxine). Een tijdsinterval van 1 à 2 uur tussen inname van een antacidum en andere geneesmiddelen is aangewezen. - Met natriumwaterstofcarbonaat beïnvloeding van de urinaire excretie van andere geneesmiddelen door alkalinisatie van de urine.
<p>antacida</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperprolactinemie, in zeldzame gevallen verantwoordelijk voor galactorree of impotentie - Abdominale krampen of diarree: zeldzaam. - Slaperigheid <p><i>metoclopramide</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Extrapiramidale verschijnselen: bij hoge doses - Tardieve dyskinesie bij langdurige behandeling vooral bij ouderen - Maligne neurolepticasyndroom (zeer zelden) 	<p>Contra-indicaties</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zwangerschap en borstvoeding - Situaties waarin stimulatie van de maagmotiliteit schadelijk zou kunnen zijn, zoals bij gastro-intestinale bloeding, mechanische obstructie of perforatie <p><i>domperidon</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prolactinoom - Leverfunctiestoornis <p><i>metoclopramide</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Epilepsie - Tardieve dyskinesie ten gevolge van antipsychotica in de anamnese 	<ul style="list-style-type: none"> - Het effect van metoclopramide wordt tegengegaan door middelen met anticholinerge werking. - Gastrokinetica kunnen door versnellen van de maaglediging, de snelheid van de resorptie van sommige geneesmiddelen verminderen (bv. digoxine), en anderzijds de resorptie van andere geneesmiddelen ter hoogte van het duodenum versnellen (bv. acetylsalicylzuur, ciclosporine, paracetamol). Associatie met een antipsychoticum of een antiparkinsonsmiddel is niet aangewezen.
<p>domperidon, metoclopramide</p>		

De tabel beperkt zich tot de vaak voorkomende of ernstige ongewenste effecten en interacties. Voor uitgebreide lijsten wordt verwezen naar de wetenschappelijke bijsluiters en gespecialiseerde bronnen.

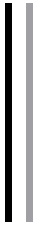

Bronnen: geneesmiddelenbijsluiters, Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, Farmacotherapeutisch Kompas, Martindale, British National Formulary.

6. Prijzvergelijking van de geneesmiddelen bij de aanpak van maagklachten



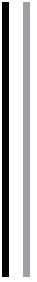




Product / dagdosis ¹	Merksnaam / dosering	 Publieksprijs voor 1 dag behandeling ^{2,3,5} Remgeld voor 1 dag behandeling voor gewoon verzekerden ^{2,3,5}
H₂-ANTIHISTAMINICA cimetidine 4x200 mg	Cimetidine EG compr. à 200 mg	
ranitidine 2x150 mg	Cimetidine Teva, Doccimetri, Cimetidine Sandoz, Nuardin (bruis)compr. à 200 mg Ranitidine EG, Ranitidine Mylan, Ranitidine Sandoz, Docraniti, Ranitidine-Ratiopharm, Ranitimed, Zantac, Gastran, Ranitidine Teva, (bruis)compr. à 150 mg	
PROTONPOMPINHIBITOREN esomeprazol 20 mg	Nexiam compr. à 20 mg	
lansoprazol 15 mg	Lansoprazole Teva, Doc Lansoprazole, Lansoprazol Sandoz, Lansoprazol Topgen, Lansoprazole EG, Lansoprazole Mylan, Lansoprazole-Ratio Dakar caps. à 15 mg	
omeprazol 20 mg	Losec, Logastric compr. Mups à 20 mg Sedacid, Omeprazol Teva, Omeprazol Sandoz, Omeprazol Topgen, Omeprazole-Ratiopharm, Omeprazole Mylan, Docomepra, Omeprazol EG compr. / caps. à 20 mg	

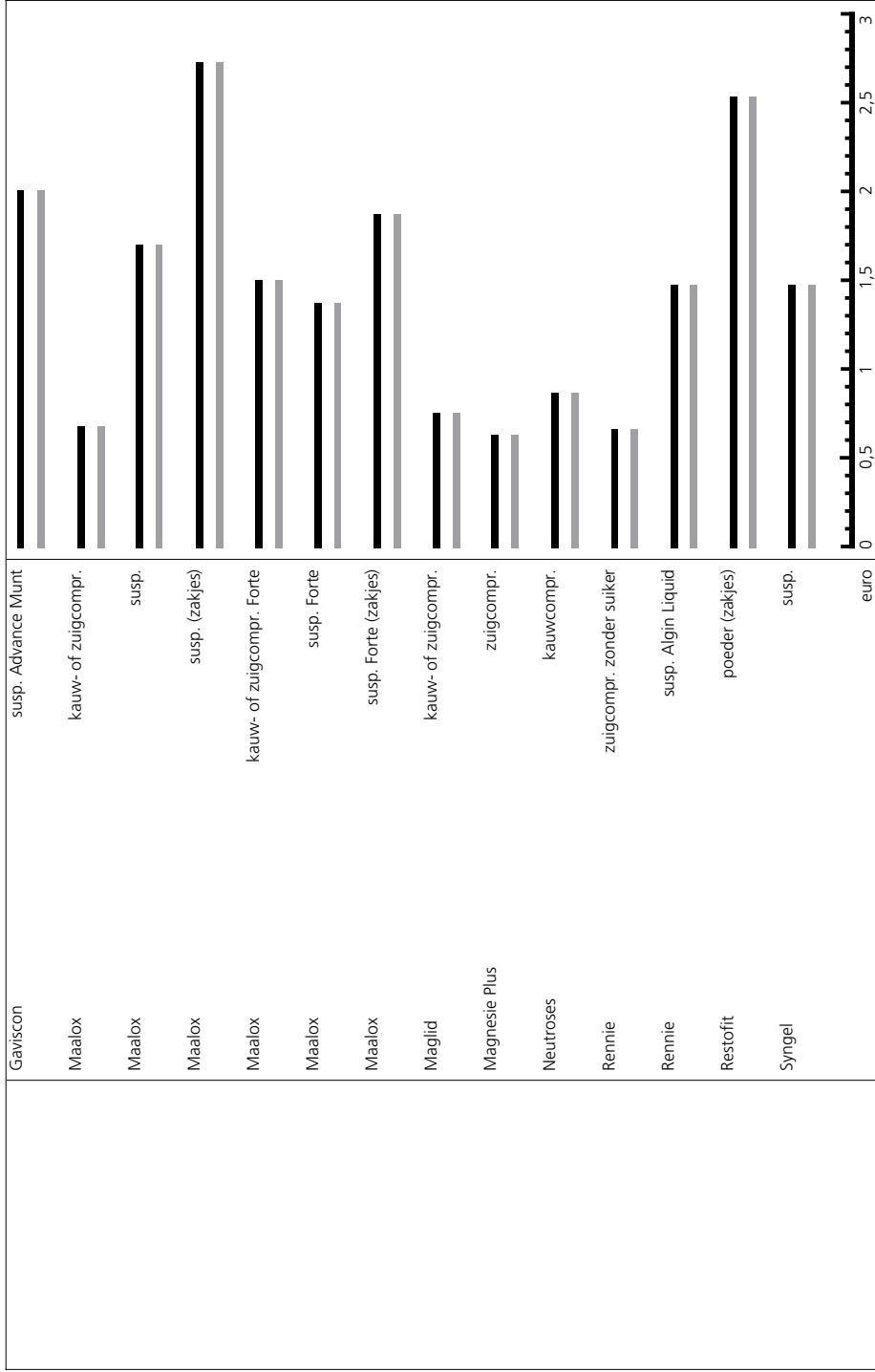
pantoprazol	20 mg	Pantozol, Zurcale	compr. à 20 mg	
rabeprazol	10 mg	Pariet	compr. à 10 mg	

GASTROPROKINETICA

domperidon [†]	3x20 mg	Zilium, Domperitop, Domperidon Mylan, Domperidon Teva, Docdomperi, Domperidone EG	compr. à 10 mg	
metoclopramide [‡]	3x10 mg	Motilium Metoclopramide EG, Docmetoclo Dibertil, Primperan, Primperan	compr. / smelttabl. / bruigran. / oploss. caps. / oploss. compr. / oploss.	

ANTACIDA[§]

Gastricalm	kauw- of zuigcompr.	
Gastriphar	susp.	
Gaviscon	kauwcompr. Citroen/Munt	
Gaviscon	poeder	
Gaviscon	susp.	
Gaviscon	susp. Munt	
Gaviscon	susp. Advance	



1. Maximale dagdosis zoals aanbevolen in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2009; specifiek voor de indicaties "pyrosis" bij de H_2 -antihistaminica) en "behandeling van refluxsymptomen" bij de protonpompinhibitoren.
2. Voor de prijsberekening werd de grootste terugbetaalbare verpakking per specialiteit geselecteerd. Enkel de terugbetalingen voor de indicaties "klachten van gastro-oesofageale refluxziekte" of "reflux-type dyspepsie" werden opgenomen. Details van de terugbetalingsvoorwaarden, zie www.riziv.be en www.bcfi.be.
3. Voor de producten waarvoor meerdere specialiteiten bestaan, wordt telkens het gemiddelde gegeven van de 'specialiteiten in de categorie "goedkoop"', en van de 'specialiteiten niet in de categorie "goedkoop"'. De indeling 'specialiteiten in de categorie "goedkoop"' en 'specialiteiten niet in de categorie "goedkoop"' is gebaseerd op de gegevens op de website www.bcfi.be (situatie 1 december 2008). Voor meer uitleg over "goedkope" geneesmiddelen, zie website BCFI, rubriek "Goed om weten" oktober 2005.
4. Voor de specialiteiten op basis van domperidon en metoclopramide werd de indeling 'referentiegeneesmiddel' en 'generiek' gehanteerd aangezien de indeling 'specialiteiten in de categorie "goedkoop"' en 'specialiteiten niet in de categorie "goedkoop"' niet toepasbaar is.
5. Bron prijzen: website BCFI (www.bcfi.be; prijzen november 2008)
6. Gezien de grote diversiteit qua dosering en galenische vormen van de antacida, zijn de beschikbare preparaten moeilijk onderling vergelijkbaar. Rekenbasis: 4 maal daags maximale aanbevolen (cfr. bijsluiters) dosis per inname, tenzij hiermee de maximale aanbevolen dagdosis overschreden wordt; dan wordt deze maximale aanbevolen dagdosis genomen.

Referenties

1. Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD001961. DOI: 10.1002/14651858.CD001961.pub2.
2. Thomson ABR, Barkun AN, Armstrong D, et al. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment – Prompt Endoscopy (CADET-PE) study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1481-91.
3. NICE. Dyspepsia: managing dyspepsia in adults in primary care. North of England Dyspepsia Guideline Development Group, August 2004. www.nice.org.uk
4. Moayyedi P, Delaney B. GORD in adults. *BMJ Clin Evid* [online] 2008 [cited august]. <http://clinicalevidence.bmj.com>
5. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD003245. DOI: 10.1002/14651858.CD003245.pub2.
6. Compus. Evidence for PPI use in gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease: Scientific report. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Volume 1, Issue 2, March 2007.
7. SIGN. Dyspepsia. A national clinical guideline. March 2003. www.sign.ac.uk
8. Reflux gastro-oesophagien chez les adultes (hors prise en charge chirurgicale). *La Revue Prescrire* 2008, Idées-Forces tirées de la revue *Prescrire* jusqu'au n° 291.
9. Kahrilas PJ. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1700-7.
10. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Aanpak van functionele dyspepsie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:13-4.
11. Saad RJ. Review: prokinetics, histamine H₂ receptor antagonists, antimuscarinics, and proton pump inhibitors improve global symptoms in non-ulcer dyspepsia. *Evid Based Med* 2007;12:79. Comment on: Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD001960.
12. Lacy BE, Cash BD. A 32-year-old woman with chronic abdominal pain. *JAMA* 2008;299:555-65.
13. CKS. Dyspepsia – proven non-ulcer. *Clinical Knowledge Summaries*. June 2008. www.cks.library.nhs.uk
14. Zagari RM. Clinical review. Investigating dyspepsia. *BMJ* 2008;337:682-6.
15. CKS. Dyspepsia – unidentified cause. *Clinical Knowledge Summaries*. June 2008. www.cks.library.nhs.uk
16. Therapie der Dyspepsie (I). *Arznei-Telegramm* 2008;39:82-5.
17. Numans ME, De Wit NJ, Dirven JAM, et al. NHG-standaard maagklachten (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:690-700. <http://nhg.artsennet.nl>
18. Longstreth GF. Functional dyspepsia – managing the conundrum. *N Engl J Med* 2006;354:791-3.
19. Kjeldsen HC, Bech M, Christensen B. Cost-effectiveness analysis of two management strategies for dyspepsia. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;23:376-84.

20. Jarbol DE, Kragstrup J, Stovring H, et al. Proton pump inhibitor or testing for *Helicobacter pylori* as the first step for patients presenting with dyspepsia? A cluster-randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1200-8.
21. Delaney BC, Qurne M, Moayyedi P, et al. *Helicobacter pylori* test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomised controlled trial (MRC-CUBE trial). *BMJ* 2008;336:651-4.
22. Talley NJ. Review: prompt endoscopy is not a cost effective strategy for initial management of dyspepsia. *Evid Based Med* 2005;10:185. Comment on Ford AC, Qume M, Moayyedi P, et al. *Helicobacter pylori* "test and treat" or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;128:1838-44.
23. Lassen AT, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. *Helicobacter pylori* test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: 6,7 year follow-up of a randomised trial. *Gut* 2004;53:1758-63.
24. Ford AC, Qume M, Moayyedi P, et al. *Helicobacter pylori* "test and treat" or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;128:1838-44.
25. infoPOEM. Test and eradicate is best for dyspepsia after six years. *BMJ* 2005;330, 14 May. Comment on: Lassen AT, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. *Helicobacter pylori* test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: 6,7 year follow-up of a randomised trial. *Gut* 2004;53:1758-63.
26. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsengenootschap NHG. Multidisciplinaire richtlijn maagklachten. CBO 2004. www.cbo.nl
27. Wani S, Sharma P. Review: sparse evidence supports lifestyle modification for reducing symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Evid Based Med* 2006;11:150. Comment on: Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006;166:965-71.
28. van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. 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 of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD002095. DOI: 10.1002/14651858.CD002095.pub3.
29. Numans ME, van Driel M. Behandeling van H. pylori-negatieve dyspepsie. *Minerva* 2006; 5: 87-89. Comment on: Veldhuyzen van Zanten SJO, Chiba N, Armstrong D, et al. A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride, or placebo in *Helicobacter pylori* negative, primary care patients with dyspepsia: The CADET-HN Study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1477-88.
30. Centre for Reviews and Dissemination. Comment on: Veldhuyzen van Zanten SJ, Chiba N, Armstrong D, et al. A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride, or placebo in *Helicobacter pylori* negative, primary care patients with dyspepsia: the CADET-HN Study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1477-88. www.crd.york.ac.uk

31. Asante MA, Mendall M, Patel P, et al. A randomized trial of endoscopy vs. no endoscopy in the management of seronegative *Helicobacter pylori* dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:983-9.
32. Ford A, McNulty C, Delaney B, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection. *BMJ Clin Evid* [online] 2008 [cited august]. <http://clinicalevidence.bmj.com>
33. Chiba N, Veldhuyzen SJO, Sinclair P, et al. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment – *Helicobacter pylori* positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324:1012-6.
34. Fuccio L. Clinical review. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2008;337:746-50.
35. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: Sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008;148:923-31.
36. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Eradicatie van *Helicobacter pylori*. *Folia Pharmacotherapeutica*, in press.
37. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, et al. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007;147:553-62.
38. Fischbach LA, Van Zanten SV, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1071-82.
39. Moayyedi P. Sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet* 2007;370:1010-2.
40. Vakil N, Vaira D. Sequential therapy for *Helicobacter pylori*: time to consider making the switch? *JAMA* 2008;300:1346-7.
41. Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Lewis M, Forman D. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002301. DOI: 10.1002/14651858.CD002301.pub4.
42. Hypnotherapy for functional gastrointestinal disorders. *Drug Ther Bull* 2005;43:45-8.
43. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Voorschrijven en afleveren van cisapride vanaf 1 januari 2005 onderworpen aan nieuwe voorwaarden. *Folia Pharmacotherapeutica* 2005;32:17.
44. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD001960. DOI: 10.1002/14651858.CD001960.pub3.
45. Chiba N. Esomeprazole was not better than omeprazole for resolving heartburn in endoscopy-negative reflux disease. *ACP Journal Club* 2005;142:6. Comment on: Armstrong D, Talley NJ, Kauritsen K et al. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:413-21.
46. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, Oakes R, Wilson S, Roalfe A, Bennett C, Forman D. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD002096. DOI: 10.1002/14651858.CD002096.pub4.
47. Should H. *pylori* be eradicated in non-ulcer dyspepsia? *Drug Ther Bull* 2002;40:23-4.

48. Dhali GK, Garg PK, Sharma MP. Role of anti-Helicobacter pylori treatment in H. pylori-positive and cytoprotective drugs in H. pylori-negative, non-ulcer dyspepsia: results of a randomised, double-blind, controlled trial in Asian Indians. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:523-8.
49. Sheu BS, Lin CY, Lin XZ, et al. Long-term outcome of triple therapy in Helicobacter pylori-related nonulcer dyspepsia: a prospective controlled assessment. *Am J Gastroenterol* 1996;91:441-7.
50. Van de Castele M. Gastro-oesofagale refluxziekte: continue of 'on demand' behandeling met PPI's? *Minerva* 2008;7:12-3. Comment on: 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.
51. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006;367:2086-100.
52. Zacny J, Zamakhshary M, Sketris I, et al. Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H₂-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1299-312.
53. Therapie der Dyspepsie (II). *Arznei-Telegramm* 2008;39:95-7.
54. Locke GR. Review: herbal medicinal products seem to be effective and safe in nonulcer dyspepsia. *Evid Based Med* 2003;8:153. Comment on: Thompson CJ, Ernst E. Systematic review: herbal medicinal products for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1689-99.