

## Indicatie

Esomeprazol is geregistreerd voor gastro-oesofageale reflux, eradicatie van *Helicobacter pylori* in combinatie met antimicrobiële middelen en behandeling en preventie van maag- en duodenumulcera bij voortdurend NSAID-gebruik.(1,2) Esomeprazol is ook geregistreerd voor de behandeling van het Zollinger-Ellisonsyndroom. Deze indicatie wordt hier niet besproken.

## Standpunt Ephor en samenvatting

**Esomeprazol** wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling en preventie van gastro-oesofageale refluxziekten, eradicatie van *Helicobacter pylori* en ulcuslijden vergelijkbaar met lanzoprazol en omeprazol. Voor esomeprazol zijn er alleen specifieke studies bij ouderen bij ulcus preventie bij laag gedoseerd aspirine gebruik. De voorkeursmiddelen binnen deze groep zijn **pantoprazol** en **rabeprazol** wegens beter aangetoonde effectiviteit bij ouderen en een minder groot interactiepotentieel. Bij ongecompliceerde gastro-oesofageale refluxklachten of maagklachten dient eerst een antacidum of een H<sub>2</sub>-receptorantagonist te worden geadviseerd.(2)

**Dosering:** geen doseringsaanpassing noodzakelijk op basis van leeftijd.

**Gebruiksgemak:** éénmaal daagse dosering. De tabletten mogen gedispergeerd worden in vloeistof en de capsules mogen geopend worden (niet kauwen op de maagsapresistente pellets).

**Stop informatie:** de STOPP-criteria adviseren om een PPI in de maximale therapeutische dosering bij peptische ulcera of oesofagitis na 8 weken te staken (of af te bouwen) met uitzondering van een Barrett oesofagitis.(3) Er is een stop guideline en algoritme beschikbaar.(4,5) Stoppen van PPI's bij de geriatrische patiënt is haalbaar (90% gestopt en klachtenvrij).(6)

**Ervaring:** het aantal in RCT's bestudeerde oude patiënten is met >500 middel groot.

### Effectiviteit:

#### Gastro-oesofageale refluxziekte

Er zijn geen specifieke studies bij ouderen.

Esomeprazol is in de algemene populatie (gemiddelde leeftijd 47 jaar, spreiding 18-85 jaar) significant effectiever dan placebo tegen klachten van zuurbranden.(7)

Esomeprazol 40 mg geneest in de algemene populatie ongeveer 78% van de patiënten met reflux oesofagitis na 4 weken en 93% na 8 weken.(1)

### **Lage dosis aspirine: profylaxe van ulcera**

Esomeprazol is effectief bij ouderen voor preventie van recidief ulcus tijdens acetylsalicylzuur met esomeprazol met een number needed-to treat van 16-17 in vergelijking met placebo (gemiddelde leeftijd 68 jaar).

Bij vergelijking van acetylsalicylzuur met esomeprazol en clopidogrel (gemiddelde leeftijd 73-76 jaar) is de NNT 7-13.(8-10)

### **Preventie recidief ulcuslijden**

Er zijn geen data over de effectiviteit bij ouderen.

In de algemene populatie was 30 dagen na start van de behandeling het percentage recidiefbloedingen met 40 mg esomeprazol 7,7% ten opzichte van 13,6% met placebo.(1)

### **Eradicatie Helicobacter pylori**

Er zijn geen data over de effectiviteit bij ouderen.

In de algemene populatie geeft esomeprazol in combinatie met antibiotica bij 90% van de patiënten een succesvolle eradicatie van Helicobacter pylori.(1)

**Bijwerkingen:** de meest voorkomende bijwerkingen (bij 1-10% van de patiënten) zijn gastro-intestinale klachten. Ouderen hebben een verhoogd risico op hypomagnesiëmie, vitamine B12 deficiëntie en fractures.(11-14) Langdurig gebruik in hoge dosering dient daarom te worden vermeden.(15) Er kan overwogen worden bij kwetsbare ouderen die langer dan één jaar esomeprazol gebruiken het magnesium en vitamine B12 gehalte te controleren.

**Interactiepotentieel:** groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

**Farmacokinetiek:** niet significant verschillend bij ouderen in vergelijking met jongeren.(16)

## **UITGEBREIDE TEKST**

### **Dosis**

De aanbevolen dosis is één tablet van 20mg. In individuele gevallen, bijvoorbeeld wanneer er geen respons is voor andere behandelingen en/of de klachten na twee weken behandeling persisteren, kan de dosis verhoogd worden naar één tablet van 40mg per dag.

De aanbevolen startdoserings is één tablet van 40mg per dag bij behandeling van (erosieve) refluxoesofagitis en na bloeding van een ulcus, en 2x/daags 20mg voor eradicatie van *Helicobacter pylori* (in combinatie met antibiotica).

De dosering hoeft niet aangepast te worden op basis van leeftijd of CYP2C19 polymorfisme.

### **Zijn er leeftijdsgerelateerde verschillen in dosisrespons**

Nee.

### **Dosisaanpassing nierinsufficiëntie**

Nee.(1)

### **Dosisaanpassing leverinsufficiëntie**

Esomeprazol wordt beschouwd als de veiligste protonpompremmer bij levercirrose. Bij levercirrose stadium Child Pugh A en B is geen dosisaanpassing nodig. Bij levercirrose Child Pugh stadium C is wel een verdubbeling van de plasmaconcentratie waargenomen; het advies is bij deze patiënten maximaal 20mg per dag.(17,18)

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

1x daagse orale toediening bij voorkeur 's morgens. Niet kauwen op de tabletten of capsules. Bij patiënten met slikproblemen mogen de tabletten wél gedispergeerd worden in vloeistof (glas water) en de capsules geopend. De inhoud van de capsule mag gemengd worden met een lichtzure vloeistof (vruchtensap, appelmoes). De inname mag niet met melk of koolzuurhoudende dranken. De inname van de tablet en capsule dient onmiddellijk te gebeuren (binnen 15 minuten) na dispergeren respectievelijk openen. Patiënten mogen niet kauwen op de maagsapresistente pellets. De inhoud van de capsules kan ook gemengd worden met (leiding)water en toegediend worden per sonde.

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

De therapietrouw van PPI's neemt niet toe bij het ouder worden (RR 1.0, 95% BI 1.0-1.01).(19) Nederlandse PPI gebruikers zijn in de eerste lijn tevredener over de behandeling na switch naar esomeprazol (leeftijd: gemiddeld 56 jaar, range 13-101).(20)

## **Stop informatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

De STOPP-criteria adviseren om een PPI in de maximale therapeutische dosering bij peptische ulcera of oesofagitis na 8 weken te staken (of af te bouwen) met uitzondering van een Barrett oesofagitis.(4) Er is een stop algoritme beschikbaar.(5) Stoppen van PPI's bij de geriatrische patiënt is haalbaar (90% gestopt en klachtenvrij).(6) De NHG-standaard adviseert een afbouwschema (ongeacht de leeftijd van de patiënt) van drie weken waarin als eerste stap de dosering PPI gehalveerd wordt en vervolgens om de dag ingenomen wordt. Nadien kan gedurende maximaal drie weken H<sub>2</sub>-antagonisten bij klachten ingenomen worden.(21)

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCT's):**

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: >700

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: 585

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïncludeerd: niet bekend

### **Praktijkervaring**

#### **Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-databank 2017)**

65-70 jaar: 24.663 mannen en 30.863 vrouwen

≥75 jaar: 20.325 mannen en 30.874 vrouwen

Esomeprazol is sinds 2000 internationaal in de handel.(1)

## **Effectiviteit**

Er zijn alleen RCT's verricht voor preventie van ulcuslijden bij laag gedoseerd aspirine en clopidogrel gebruik, waarin specifiek 65-plussers geïncludeerd zijn. Wel zijn ouderen (waarvan de oudste 101 jaar) in meerdere studies naar esomeprazol geïncludeerd, maar het precieze aantal ouderen is niet bekend.

### **Gastro-oesofageale refluxziekte**

Er zijn geen specifieke studies bij ouderen.

Esomeprazol is in de algemene populatie (gemiddelde leeftijd 47 jaar, spreiding 18-85 jaar) significant effectiever ( $p=0.0018$ ) dan placebo tegen klachten van zuurbranden, ook in de nacht ( $p<0.0001$ ) met verbetering van slaapproblemen.(7)

Esomeprazol 40 mg geneest in de algemene populatie ongeveer 78% van de patiënten met reflux oesofagitis na 4 weken en 93% na 8 weken.(1)

Volgens een meta-analyse in de algemene populatie is 40mg esomeprazol effectiever dan 30mg lansoprazol, 20mg omeprazol en 40mg pantoprazol in de genezing van refluxoesofagitis. Na 4 weken [relatieve risico (RR): 0.92; 95% CI: 0.90-0.94;  $P< 0.00001$ ], en na 8 weken (RR: 0.95; 95% CI: 0.94,0.97;  $P< 0.00001$ ). (22)

Een andere metanalyse in de algemene populatie toonde genezing van refluxoesofagitis met 40mg esomeprazol (RR:1.07; 95% CI: 1.02-1.12) en met 20 mg esomeprazol (RR: 1.04; 95% CI: 1.01-1.08) significant beter dan met omeprazol 20 mg op week 8. Er was geen significant verschil tussen esomeprazol 20 mg en omeprazol 20 mg op week 4.(23)

### **Lage dosis aspirine: profylaxe van ulcera**

In een studie bij 2426 patiënten die lage dosis acetylsalicylzuur gebruikten (52% man; gemiddelde leeftijd 68 jaar) werden 817 patiënten met esomeprazol 40 mg (299 >70 jaar), 804 met 20 mg esomeprazol (286>70 jaar) en 805 met placebo (282>70 jaar) behandeld. Na 26 weken was het cumulatieve aantal patiënten met peptische ulcera 1.5% bij

esomeprazol 40 mg en 1.1% bij esomeprazol 20 mg, vergeleken met 7.4% bij placebo (beiden  $p < 0.0001$  vs placebo).(8)

Een dubbelblinde RCT naar het preventieve effect van esomeprazol op een recidief ulcus tijdens trombocytenaggregatieremmers gebruik (acetylsalicylzuur met esomeprazol,  $n=159$ , gemiddelde leeftijd  $73 \pm 10$  jaar, versus clopidogrel,  $n=161$ , gemiddelde leeftijd  $72 \pm 10$  jaar) toonde een cumulatieve incidentie van opnieuw optredende bloedende ulcera gedurende de 12-maanden studie periode van 0.7% (95% CI 0-2.0%) bij aspirine met esomeprazol en 8.65 (95% CI 4.1-13.15) bij clopidogrel (absoluut verschil 7.9%; 95%CI 3.4-12.4;  $P=0.001$ ). (9)

In een andere studie kregen 86 patiënten esomeprazol (gemiddelde leeftijd  $76 \pm 8$  jaar,  $72 > 70$  jaar) en 84 clopidogrel (gemiddelde leeftijd  $76 \pm 8$  jaar,  $71 > 70$  jaar). Bij esomeprazol plus acetylsalicylzuur was het recidief percentage ulcuslijden 0% en bij clopidogrel 13,6% (95% BI 6-21,  $p=0.0019$ ). (10)

De NHG standaard adviseert een PPI toe te voegen aan de behandeling van laag gedoseerd aspirine bij patiënten ouder dan 80 jaar. (21)

### **Preventie recidief ulcuslijden**

Er zijn geen specifieke studies bij ouderen.

In de algemene populatie was 30 dagen na start van de behandeling het percentage recidiefbloedingen met 40 mg esomeprazol 7,7% ten opzichte van 13,6% met placebo. (1)

### **Eradicatie Helicobacter pylori**

Er zijn geen specifieke studies bij ouderen.

Een behandeling van een week met tweemaal daags 20 mg esomeprazol en geschikte antibiotica leidt bij ongeveer 90% van de patiënten tot een succesvolle eradicatie van Helicobacter pylori. (1) Er zijn geen data over de effectiviteit bij ouderen bekend.

### **Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patient?**

Preventie recidief ulcus tijdens gebruik van trombocytenaggregatieremmers:  $NNT=17$  (bij 40 mg) en  $NNT=16$  (bij 20 mg) in vergelijking met placebo;  $NNT=7-13$  in vergelijking met clopidogrel gebruik. (4-6)

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Nee. Het effect wordt snel bereikt.

### **Zijn er leeftijdsgerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Geen.

## Bijwerkingen en veiligheid

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij (kwetsbare) ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

De meest voorkomende bijwerkingen (bij 1-10% van de patiënten) zijn gastro-intestinale klachten zoals buikpijn, constipatie, diarree, flatulentie, misselijkheid/braken, hoofdpijn en het ontstaan van benigne 'fundic gland polyps'.(1,2)

### **Zijn er leeftijdsgerelateerde verschillen in de bijwerkingen?**

Er zijn meerdere zeldzame bijwerkingen (ook wel associaties bij langdurig PPI gebruik) die vaker voorkomen bij ouderen, zoals:

- Hypomagnesiemie. Odds ratio (OR) Nederlands cohort: 2.0, 95% BI 1.4-2.9.(11)  
Risico bij 65-plussers t.o.v. jonger dan 65 jaar: OR 1.5, 95% BI 1.2-1.7. Esomeprazol heeft het minste risico op hypomagnesiëmie in vergelijking met andere PPI's.(12)
- Vitamine B12 deficiëntie. De kans is met 2-4 x verhoogd met name bij kwetsbare ouderen.(13,14)
- Verhoogd risico op heup-, wervel- en polsfracturen met een overall OR van 1.3, 95% BI 1.2-1.5. Het risico op heupfracturen bij langdurig PPI-gebruik bij 60-plussers kan met 30-50% toenemen volgens een recente systematische review.(13)

Langdurig gebruik in hoge dosering dient daarom te worden vermeden.(15)

### **Is er een post-authorisatie safety studie bij ouderen?**

Nee.

**Anticholinerge effecten:** nee.

**Delier:** zelden (0,01-0,1%): onrust, verwardheid. Zeer zelden (<0.01%): agressie en hallucinaties.

**Duizeligheid:** soms (0,1-1%): duizeligheid en vertigo.

**Valneiging en/of motorische functie:** soms (0,1-1%): visusstoornissen. Zeer zelden (<0.01%): spierzwakte.

**Sedatieve effecten:** zowel soms (0,1-1%): slapeloosheid als slaperigheid.

**Orthostatische effecten:** nee.

**Voedselinname:** door gastro-intestinale bijwerkingen kan voedselinname bemoeilijkt worden

**Hemostase:** zelden (0,01-0,1%): trombocytopenie.

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** nee.

**Cognitie:** theoretisch zouden protonpompremmers de kans op dementie vergroten door het blokkeren van V-ATPases wat de microglia cel gebruikt om amyloid- $\beta$  af te breken. Twee prospectieve cohortstudies laten een licht verhoogd risico zien op dementie bij gebruik van protonpompremmers.(13,14) Er zijn echter beperkingen aan deze studies. Of er een causaal verband tussen protonpompremmers en dementie is niet zeker.(24)

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddeleninteracties?**

Esomeprazol is een zwakke CYP2C19-remmer.(1,2)

Geneesmiddelen waarvan de werking wordt versterkt: cumarines (mechanisme onbekend, advies extra controle INR bij starten/staken), fenytoïne (obv CYP 2C19 remming, advies extra spiegelcontrole bij starten/staken), hoge dosis methotrexaat (PPI tijdens kuur staken).

Geneesmiddelen waarvan de plasmaspiegel kan stijgen met onduidelijk relevantie van klinisch effect: diazepam, digoxine (+10% bij 20mg, bij ouderen is dit effect mogelijk sterker), tacrolimus, claritromycine, voriconazol.

Geneesmiddelen waarvan de werking wordt verminderd [op basis verhogen van de pH in de maag]: antivirale middelen (combinatie PPI en nelfinavir gecontra-indiceerd), ulipristal (pas inname tijd aan), itroconazol (behalve itraconazol drank), ketoconazol, posaconazol (behalve posaconazol tablet msr), tyrosine kinase remmers, ijzerpreparaten, orale vitamine B12 suppletie en clopidrogel.(25)

De bekendste CYP2C19 interactie is met clopidrogel: esomeprazol (40mg/dag) geeft een verminderde hoeveelheid van de actieve metaboliet met gemiddeld 40% waardoor plaatjesaggregatieremming met 14% afneemt. Gelijktijdig gebruik dient daarom vermeden te worden. Een vergroot risico op cardiovasculaire events bij gelijktijdig gebruik van esomeprazol en clopidrogel is echter niet aangetoond.

Geneesmiddelen waarbij de werking van esomeprazol wordt verminderd:

Rifampicine, enzalutamide en dasabuvir verlagen de esomeprazolconcentratie waardoor de dosering esomeprazol zo nodig moet worden opgehoogd (dit effect kan enkele weken aanhouden).

Hypericum verlaagt de esomeprazol, gelijktijdig gebruik wordt ontraden.

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

### **Belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties**

PPI's geven een verhoogde concentratie van chromogranine A (CgA) wat het onderzoek naar neuro-endocriene tumoren kan verstoren. Om deze interferentie te voorkomen dient esomeprazol ten minste 5 dagen voor de Cg-A meting gestopt te worden.

## Farmacokinetiek

Esomeprazol is een protonpompremmer (PPI). Esomeprazol is de S-isomeer van omeprazol en remt de maagzuursecretie door specifieke remming van de zuurpomp in de pariëtale cel. De biologische beschikbaarheid van esomeprazol is bijna twee keer zo hoog als van omeprazol. Esomeprazol wordt snel en volledig geabsorbeerd in de dunne darm, de piek-plasmaspiegel treedt ongeveer 1-2 uur na toediening op. Esomeprazol wordt volledig gemetaboliseerd in de lever grotendeels door CYP2C19 en deels door CYP3A4. De plasma-eliminatie halfwaardetijd is ongeveer 1 uur na herhaalde, eenmaal daagse toediening waarbij 80% als metabolieten via de urine wordt uitgescheiden. De werkingsduur is echter veel langer door de irreversibele werking op H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase.

### Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Ja, met esomeprazol 40mg in 13 gezonden personen van 71-80 jaar.(16) Er zijn geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek bij ouderen.

### Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Ja, met esomeprazol 40mg 5 dagen in 13 gezonden personen van 71-80 jaar. De ratio van de AUC en C<sub>max</sub> was bij hen in vergelijking met jongere patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte 1.25 (95% BI 0.94-1.67) respectievelijk 1.18 (95% BI 0.91-1.52).(16) De verschillen zijn niet klinisch relevant.

### Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

### Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee. De biologische beschikbaarheid is 68-89%.

### Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Nee.

## Patiënteninformatie in de bijsluiter

### Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Er is geen aanpassing van de dosering nodig bij ouderen.(1)

## Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC)en patientenbijsluiter [esomeprazol](#).
2. Preparaattekst farmacotherapeutisch Kompas [esomeprazol](#).
3. Knol W, Verduijn MM, Lelie - van der Zande A, et al. Onjuist geneesmiddelgebruik bij ouderen opsporen De herziene STOPP- en START-criteria. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2015;159:1-10
4. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors. *Can Fam Physician*. 2017;63(5):354 LP-364. <http://www.cfp.ca/content/63/5/354>
5. [https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2018/08/ppi-deprescribing-algorithm\\_2018\\_En.pdf](https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2018/08/ppi-deprescribing-algorithm_2018_En.pdf)



6. Avraham O, Biglow M. Implementation of Proton Pump Inhibitor Deprescription Protocol in Geriatric Residents. *Ann Pharmacother*. February 2018;106002801875974. doi:10.1177/1060028018759747
7. Johnson DA, Le Moigne A, Li J, Pollack C, Nagy P. Analysis of Clinical Predictors of Resolution of Sleep Disturbance Related to Frequent Nighttime Heartburn and Acid Regurgitation Symptoms in Individuals Taking Esomeprazole 20 mg or Placebo. *Clin Drug Investig*. 2016;36(7):531-538.
8. Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart*. 2011;97(10):797-802.
9. Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, et al. Clopidogrel versus Aspirin and Esomeprazole to Prevent Recurrent Ulcer Bleeding. *N Engl J Med*. 2005;352(3):238-244.
10. Lai K-C, Chu K-M, Hui W-M, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(7):860-865.
11. van Herwaarden N, Bos JM, Veldman B, Kramers C. Protonpompremmers: niet zo veilig als ze lijken. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016;160:D487.
12. Luk CP, Parsons R, Lee YP, Hughes JD. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: what do FDA data tell us? *Ann Pharmacother*. 2013;47(6):773-780.
13. Maes ML, Fixen DR, Linnebur SA. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8(9):273-297.
14. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152(4):706-715.
15. Thjodleifsson B. Treatment of acid-related diseases in the elderly with emphasis on the use of proton pump inhibitors. Vol. 19, *Drugs and Aging*. 2002. p. 911-27.
16. Hasselgren G, Hassan-Alin M, Andersson T, Claar-Nilsson C, Röhss K. Pharmacokinetic study of esomeprazole in the elderly. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(2):145-150.
17. Geneesmiddelen bij levercirrose. Beoordelingsrapport protonpompremmers. <http://geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/zorgverleners/geneesmiddelen/protonpompremmers/>. Published 2016. Accessed November 16 2018.
18. Weersink RA, Bouma M, Burger DM et al. Safe use of proton pump inhibitors in cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol*, 2018; doi: 10.1111/bcp.13615
19. Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MCJM, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(2):377-385.
20. Hoogendoorn RJ, Groeneveld L, Kwee JA. Patient Satisfaction with Switching to Esomeprazole from Existing Proton Pump Inhibitor Therapy for Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Clin Drug Investig*. 2009;29(12):803-810.
21. Numans ME, De Wit NJ, Dirven JAM, Heemstra -Borst CG, Hurenkamp GJB, Scheele ME, Burgers JS, Geijer RMM DJE. NHG-Standaard Maagklachten (Derde herziening). 2013.

22. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review: Proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis - A comparison of esomeprazole with other PPIs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(5):743-750.
23. Teng M, Khoo AL, Zhao YJ, et al. Meta-analysis of the effectiveness of esomeprazole in gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(4):368-375.
24. Gomm W, Von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: A pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):410–6.
25. van Leeuwen RWF, Jansman FGA, Hunfeld NG, Peric R, Reyners AKL, Imholz ALT et al. Tyrosine kinase inhibitors and proton pump inhibitors. An evaluation of treatment options. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(7):683-688.