

Akreditasi PP IAI-2 SKP

Farmakoterapi GERD pada Lansia

Josephine Herwita Atepela
Dokter Umum, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Gastroesophageal reflux disease (GERD) merupakan salah satu penyakit gastrointestinal (GI) paling umum pada lanjut usia (lansia). Gejala GERD pada lansia umumnya atipikal dan tidak terlalu parah, namun lebih berisiko terjadi kelainan mukosa dan komplikasi. *Proton pump inhibitor* (PPI) masih menjadi sarana farmakoterapi terapi lini pertama pasien GERD lansia. Namun, penggunaan PPI pada lansia dikaitkan dengan beberapa efek samping. Hingga saat ini, belum ada konsensus mengenai durasi optimal penggunaan PPI pada lansia.

Kata Kunci: *Gastroesophageal reflux disease*, lansia, *proton pump inhibitor*

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common gastrointestinal (GI) diseases in the elderly. GERD symptoms in the elderly are generally atypical and less severe, but with a higher risk of mucosal abnormalities and complications. Proton pump inhibitor (PPI) therapy is still the first-line pharmacotherapy for elderly GERD patients. However, PPI use in elderly are associated with several side effects. To date, there is no consensus yet on the optimal duration of PPI use in the elderly. **Josephine Herwita Atepela. Proton Pump Inhibitor (PPI) as Pharmacotherapy of GERD in Elderly**

Keywords: Gastroesophageal reflux disease, elderly, proton pump inhibitor

PENDAHULUAN

Gastroesophageal reflux disease (GERD) merupakan salah satu penyakit gastrointestinal (GI) yang umum terjadi pada lanjut usia (lansia).¹ Prevalensi GERD dilaporkan meningkat seiring penambahan usia.² Di fasilitas kesehatan lansia di Amerika, GERD merupakan penyakit paling umum ke-6 dengan prevalensi sekitar 23% dan prevalensi pada lansia rawat jalan 20%.² Sebuah studi³ menyebutkan bahwa 20% lansia berusia >65 tahun mengeluhkan gejala GERD, yaitu *heartburn*, setidaknya satu kali seminggu, gejala *heartburn* disebutkan signifikan berkaitan dengan gejala lain berupa nyeri dada non-kardiak, dispepsia, dan disfgia.³

GERD pada lansia disebutkan *underreported* dan *underrecognised*.² Hal ini karena pasien lansia memiliki toleransi lebih tinggi terhadap gejala GERD dibanding populasi lebih muda, sehingga jarang melaporkan gejala GERD.² Selain itu, pemeriksa umumnya gagal

mendiagnosis karena gejala GERD tipikal tidak umum ditemukan pada pasien lansia. Gejala pada lansia berupa gejala GERD atipikal seperti disfagia, gejala respirasi (batuk, bersin, suara serak), asma, nyeri dada, dan muntah.^{1,2} Bahkan, beberapa pasien lansia tidak mengeluhkan gejala atau asimtomatik.¹ Adanya gejala *concomitant* kardiopulmoner pada pasien lansia menyebabkan *overlap* dengan gejala GERD. Hal ini menyulitkan pelaporan GERD pasien lansia.² Sebuah studi di Puskesmas Beteleme, Sulawesi Tengah, menyebutkan prevalensi GERD pada lansia dengan diabetes melitus tipe 2 adalah sebesar 28,3% dengan gejala paling sering adalah regurgitasi (76,5%) diikuti *heartburn* (52,0%).⁴

Abnormalitas motilitas esofagus yang umum terjadi pada pasien lansia dengan GERD meliputi gangguan menelan; penurunan gerakan peristaltik pada proses asupan cairan; peningkatan kontraksi *polyphasic* spontan; penurunan amplitudo kontraksi; dilatasi

esofagus berlebihan; *integrated relaxation pressure* (IRP) yang lebih tinggi; atau relaksasi sfingter esofagus bawah yang tidak komplrit.² Diagnosis pasien lansia umumnya sama dengan pasien yang lebih muda, namun gejala alarm perlu dicari lebih serius seperti disfagia, odinofagia, anoreksia, penurunan berat badan, dan perdarahan saluran cerna.² Gejala alarm paling banyak pada GERD lansia di Puskesmas Beteleme, Sulawesi Tengah, adalah penurunan berat badan yang tidak disengaja.⁴ Komplikasi GERD pada lansia yang umum ditemukan meliputi esofagitis, ulserasi esofagus, perdarahan, striktur, *Barrett's esophagus* (BE), dan adenokarsinoma esofagus.¹

Perbaiki gejala dengan terapi *proton pump inhibitor* (PPI) disebut *PPI-test* masih umum digunakan sebagai cara diagnosis non-invasif dan cukup efektif, bahkan untuk populasi lansia.² Pemeriksaan endoskopi mungkin perlu untuk pasien dengan gejala alarm, berusia

Alamat Korespondensi email: josephine.herwita@gmail.com



>50 tahun pada *onset* pertama GERD, refluks menetap setelah terapi medis, riwayat refluks selama >5 tahun, dan pada pasien risiko tinggi komplikasi.^{1,2} Endoskopi relatif aman pada pasien lansia dengan kontraindikasi utama penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) atau kontraindikasi sedasi.¹

Tabel 1. Indikasi endoskopi pada lansia dengan gejala GERD.²

<p>Gejala Alarm</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Disfagia ■ Penurunan berat badan yang tidak disengaja ■ Bukti perdarahan gastrointestinal dan/atau anemia ■ Odinofagia ■ Muntah persisten
<p>Faktor Risiko BE</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Usia >50 tahun ■ Ras kaukasia ■ Jenis kelamin pria ■ Merokok ■ IMT >25 kg/m² ■ Riwayat keluarga dengan BE atau kanker esofagus ■ Gejala refluks nokturnal ■ Durasi gejala GERD memanjang (setidaknya 5 tahun)

Ket.: GERD: *gastrointestinal reflux disease*; BE: *Barrett's esophagus*; IMT: indeks massa tubuh

Tata laksana GERD pada lansia umumnya serupa dengan tata laksana pasien lebih muda.¹ Tujuan terapi GERD pada lansia adalah untuk meringankan gejala, menyembuhkan esofagitis erosif, tata laksana komplikasi dan mempertahankan remisi gejala, serta penyembuhan mukosa.² Seperti tata laksana GERD pada umumnya, tata laksana GERD pada lansia juga sebaiknya dimulai dengan perubahan gaya hidup meliputi pengurangan konsumsi tembakau dan alkohol, penurunan berat badan, menghindari makanan pemicu GERD seperti *mint*, kafein, cokelat, makanan pedas, makanan asam, minuman berkarbonasi, makanan berlemak, makanan porsi besar, menghindari posisi *right decubitus*, menaikkan bagian atas kasur, menghindari makan 3 jam sebelum berbaring, dan meningkatkan *sleep hygiene*.² Studi di Puskesmas Beteleme, Sulawesi Tengah,⁴ mendapatkan bahwa konsumsi teh ($p=0,019$) dan kopi ($p=0,015$) berkaitan signifikan dengan kejadian GERD pada lansia, sedangkan konsumsi cokelat

($p=0,924$), makanan pedas ($p=0,231$), dan makanan atau minuman mengandung gas ($p=0,268$) tidak berkaitan dengan GERD pada lansia.⁴

Proton Pump Inhibitor (PPI)

PPI merupakan *prodrug* yang akan diaktivasi di kanalikuli sekretorik asam sel parietal.⁵ Penyerapan PPI terjadi di bagian proksimal usus halus yang kemudian akan masuk ke sirkulasi. Dalam sirkulasi, PPI akan memengaruhi sel parietal lambung dan kemudian akan memblokir pompa proton *H+/K+ATPase*.⁵ Efek maksimum PPI dicapai dalam beberapa hari.⁵ Saat terbaik penggunaan PPI adalah sebelum makan agar PPI teraktivasi selama makan dan meningkatkan efikasi PPI, oleh karena itu PPI paling direkomendasikan untuk dikonsumsi pada pagi hari jika dosis satu kali sehari, dan satu dosis lagi sebelum makan malam jika dosis dua kali sehari.⁵

PPI merupakan pilihan pertama dan utama terapi GERD pada lansia.² Meskipun lansia memiliki kecenderungan esofagitis erosif yang tinggi, umumnya lansia masih sangat responsif terhadap terapi PPI.² Sebuah studi terkontrol plasebo⁶ menunjukkan laju penyembuhan pasien esofagitis erosif usia >65 tahun dengan PPI (*pantoprazole* 40 mg per hari selama 8 minggu) adalah 93,7% pada populasi *per protocol* dan 81,1% pada populasi *intention-to-treat*.^{2,6} PPI juga disebutkan lebih efektif dibanding *histamine-2 receptor antagonist* (H2RA) pada pasien dewasa.² Studi acak lain⁷ menyebutkan penyembuhan mukosa pada esofagitis erosif lansia sebesar 68% dengan terapi PPI (*omeprazole*) selama 8 minggu, sedangkan dengan H2RA (*cimetidine* atau *ranitidine*) penyembuhan hanya 29%.^{2,7} Belum ada data apakah pasien lansia memerlukan dosis lebih tinggi untuk supresi asam lambung. Namun, PPI penting untuk lansia karena PPI diketahui efektif untuk tata laksana gejala GERD atipikal, seperti batuk dan *shortness of breath* yang sering ditemui pada lansia.²

Belum ada data mengenai PPI terbaik untuk lansia.² PPI umumnya mudah diberikan karena tersedia dalam berbagai sediaan seperti tablet salut selaput, kapsul gelatin, suspensi granul, ataupun intravena, beberapa sediaan juga dapat dilarutkan dalam air ataupun diberikan melalui *feeding tube*.^{2,5} hal yang sangat menguntungkan terutama pada pasien

disfagia. Selain itu, PPI jarang memerlukan penyesuaian dosis dan memiliki *drug-drug interaction* (DDI) yang minimum.² Sebuah studi farmakokinetik menunjukkan tidak terdapat perbedaan metabolisme *esomeprazole* pada lansia usia 71-80 tahun dibandingkan pada usia 29-58 tahun.⁸ Bersihan PPI terjadi di hepar, sehingga penyesuaian dosis perlu dilakukan pada pasien dengan gangguan hepar. Meskipun PPI dimetabolisme oleh CYP450, potensi DDI disebutkan tidak signifikan secara klinis.² PPI secara umum aman untuk penggunaan bersama *clopidogrel*.² Sebuah studi retrospektif menilai efek PPI pada pasien dengan terapi *clopidogrel* atas indikasi penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular menggunakan pengujian VerifyNow P2Y12 untuk pemantauan aktivitas anti-platelet.⁹ PPI yang dinilai meliputi *lansoprazole*, *esomeprazole*, *pantoprazole*, *rabeprazole*, dan *dexlansoprazole*. Studi ini menyimpulkan tidak terdapat perbedaan signifikan aktivitas anti-platelet *clopidogrel* pada terapi PPI, kecuali *dexlansoprazole* yang ditemukan menurunkan responsivitas *clopidogrel*.⁹ DDI dengan *warfarin* juga dikhawatirkan karena keduanya sama-sama dimetabolisme oleh CYP450, namun studi menyebutkan efek samping terjadi kurang dari 1 per 1 juta peresepan, sehingga tidak signifikan secara klinis.²

Efek samping terkait penggunaan PPI pada lansia di antaranya gangguan absorpsi kalsium yang dapat menyebabkan osteoporosis dan fraktur (risiko 4 kali lipat), peningkatan risiko pneumonia nosokomial dan *community-acquired*, infeksi *Clostridium difficile* (3 kali lipat), penyakit ginjal kronis, penyakit jantung iskemik, defisiensi vitamin dan mikronutrien, dan kemungkinan demensia.² Namun, risiko efek samping tersebut relatif kecil.² American Gastroenterological Association (AGA) merekomendasikan untuk tidak melakukan skrining rutin untuk osteoporosis atau pemantauan kepadatan mineral tulang pada pengguna PPI jangka panjang, kecuali dilakukan atas indikasi skrining sesuai usia pasien.¹⁰ Selain itu, AGA juga merekomendasikan untuk tidak memberikan suplementasi rutin kalsium, vitamin B12, ataupun mineral lain pada pasien dengan risiko rendah.¹⁰

Sebuah studi membandingkan risiko penggunaan PPI dan H2RA selama 5 tahun atau lebih terhadap kemampuan kognitif.



Hasil studi menunjukkan bahwa penggunaan H2RA mempercepat penurunan kognitif dari *mild cognitive impairment* (MCI) menjadi demensia ($p=0,010$) dan mempercepat penurunan fungsi memori pada penderita penyakit Alzheimer ringan-sedang ($p=0,002$) dibandingkan penggunaan PPI. Namun, H2RA tidak menurunkan kognitif normal menjadi MCI.¹¹ Studi lain mengevaluasi efek penggunaan H2RA dan PPI terhadap demensia atas sebab apapun pada populasi ras Asia berusia ≥ 65 tahun.¹² Berbeda dengan hasil studi sebelumnya, studi ini melaporkan bahwa pengguna H2RA memiliki risiko lebih tinggi signifikan mengalami demensia dibanding non-pengguna H2RA (*adjusted HR* 1,84; 95% CI, 1,49-2,20), juga bahwa pengguna PPI memiliki risiko lebih tinggi signifikan mengalami demensia dibanding non-pengguna PPI (*adjusted HR* 1,42; 95% CI, 1,07-1,84).¹²

Studi efek penggunaan PPI terhadap kesehatan tulang dan hubungan penggunaan PPI dengan efek samping fraktur masih terbatas dan belum jelas.¹³ Namun, studi menyebutkan bahwa PPI berperan meningkatkan risiko fraktur, terutama pada pasien yang memiliki faktor risiko sekunder osteoporosis seperti disfungsi ginjal.¹³ Mekanismenya adalah hipergastrinemia dan *hypochlorhydria* yang mengganggu *remodelling* tulang, absorpsi tulang, dan kekuatan otot.¹³ PPI juga disebut sebagai salah satu faktor risiko infeksi *Clostridium difficile* (CDI) di samping penggunaan antibiotik dan peningkatan usia.¹⁴ Kausalitas antara penggunaan PPI dan CDI ataupun *Clostridium difficile-associated diarrhea* (CDAD) masih belum jelas, namun studi menyebutkan bahwa terapi supresi asam lambung berkaitan dengan kejadian keduanya.¹⁴ Diperkirakan supresi asam lambung memungkinkan berkembangnya bentuk vegetatif *Clostridium difficile*.¹⁴ Studi menyebutkan adanya peningkatan risiko CDI dan CDAD dua kali lipat dan peningkatan kejadian CDI rekuren 1,5 kali lipat dengan penggunaan PPI.¹⁴ Oleh karena itu, penggunaan PPI pada lansia yang memiliki faktor risiko CDI

ataupun CDAD perlu dievaluasi lebih lanjut.¹⁴

Penggunaan PPI melebihi durasi terapi yang diperlukan tidak dianjurkan mengingat beban biaya pengobatan, polifarmasi, dan komplikasi efek samping yang meningkat.¹⁵ Penggunaan berlebihan menyebabkan potensi *low value*, yaitu pemberian obat jangka panjang tanpa bukti indikasi yang tepat.¹⁵ Penggunaan berlebihan PPI umumnya diawali dengan persepsian PPI jangka pendek yang kemudian terus dilanjutkan meski tidak terdapat bukti indikasi jangka panjang yang tepat.¹⁵ Oleh karena itu, *Beer's criteria* tahun 2019 merekomendasikan penghentian PPI setelah durasi terapi sesuai indikasi berakhir, kecuali penggunaan lebih lanjut betul-betul diperlukan, seperti pada pengguna obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS).² Jika membutuhkan terapi PPI jangka panjang, sebaiknya digunakan dosis efektif terendah.² Hingga saat ini belum ada konsensus durasi optimal pemberian PPI jangka panjang pada dewasa selain rekomendasi penggunaan dosis efektif terendah.²

Antacid dan Sucralfat

Terapi simptomatik GERD meliputi *antacid* yang secara langsung menetralkan asam lambung dan *sucralfat* yang bekerja melapisi lapisan esofagus membentuk sawar pelindung luka akibat asam.² Penggunaan *antacid* dan *sucralfat* terbatas karena umumnya lebih banyak digunakan terapi supresi asam lambung. *Antacid* dan *sucralfat* masih digunakan pada pasien yang hanya merespons sebagian terapi supresi asam.² Penggunaan *antacid* atau *sucralfat* sebagai monoterapi atau penggunaan tunggal harus dihindari pada lansia karena tingginya prevalensi esofagitis erosif, sehingga memerlukan terapi penyembuhan mukosa.² Efek samping *antacid* tidak lebih ringan dibanding PPI ataupun H2RA, di antaranya konstipasi, diare, dan *sodium overload*. Pemberian *antacid* dan *sucralfat* juga dapat memengaruhi absorpsi obat lain.²

Histamine-2 Receptor Antagonists (H2RA)

H2RA dapat digunakan jika memerlukan terapi alternatif PPI, misalnya karena efek samping atau interaksi obat (*drug-drug interaction/ DDI*).² H2RA sebaiknya tidak menggantikan PPI pada pasien lansia dengan kerusakan mukosa pada kondisi esofagitis erosif, komplikasi GERD, ataupun *Barrett's esophagus* (BE) karena H2RA lebih inferior dibanding PPI dalam mengatasi kerusakan mukosa.² Meskipun secara umum dianggap aman, studi melaporkan bahwa penggunaan H2RA secara kontinu merupakan salah satu faktor risiko gangguan kognitif pada lansia.¹⁶ Oleh karena itu, H2RA pada lansia sebaiknya diberikan *on demand* dan tidak rutin. Selain itu, H2RA sebaiknya dihindari pada pasien yang sudah memiliki kondisi delirium sebelum terapi.²

Prokinetik

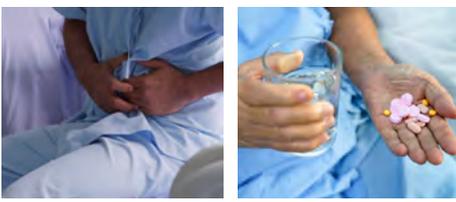
Penggunaan prokinetik sering dipertimbangkan sebagai pilihan kedua atau ketiga, baik pemberian tunggal maupun kombinasi dengan PPI pada GERD refrakter, GERD dengan hipomotilitas, atau GERD dengan keterlambatan pengosongan lambung.² Penggunaan prokinetik sebaiknya hanya dipertimbangkan jika pasien tidak merespons terhadap PPI.²

SIMPULAN

GERD umum ditemukan pada populasi lansia; umumnya dengan gejala atipikal dan tidak terlalu parah, namun lebih tinggi risiko kelainan mukosa dan komplikasi. Terapi empiris dengan PPI masih menjadi terapi lini pertama farmakoterapi pasien GERD lansia. Namun, belum ada data mengenai PPI paling baik untuk lansia. Penggunaan PPI dikaitkan dengan beberapa efek samping, terutama pada lansia. Meskipun mekanisme dan bukti efek samping umumnya terbatas dan belum jelas, pemberian PPI sebaiknya dihentikan setelah 8 minggu, kecuali ada indikasi jelas penggunaan jangka panjang. Penggunaan agen lain dapat dipertimbangkan jika pasien tidak responsif terhadap PPI dengan pertimbangan efek samping yang mungkin terjadi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Piper MS, Hall KE. Gastroenterology. Geriatrics for specialists. 2021;279-80. https://doi.org/10.1007/978-3-030-76271-1_21
2. Kurin M, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease in the elderly patient. *Drugs & Aging*. 2019;36(12):1073-81. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00708-2>
3. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1448-56. DOI:10.1016/s0016-5085(97)70025-8



4. Notariza KR, Nurcholis, Yusaryahya H, Karimah NS, Mansur AY, Adhiguna G, et al. Gastroesophageal reflux disease among elderly type 2 diabetes mellitus in a rural area of Central Sulawesi: A cross-sectional study. *Acta Medica Indon.* 2021;53(1):42-51.
5. Ahmed A, Clarke JO. Proton pump inhibitors (PPI). *StatPearls* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557385/>
6. Pilotto A, Leandro G, Franceschi M. Short- and long-term therapy for reflux oesophagitis in the elderly: A multi-centre, placebo-controlled study with pantoprazole. *Alimentary Pharmacol Therapeutics.* 2003;17(11):1399–406. DOI:10.1046/j.1365-2036.2003.01593.x
7. James OFW, Parry-billings KS. Comparison of omeprazole and histamine H₂-receptor antagonists in the treatment of elderly and young patients with reflux oesophagitis. *Age Ageing.* 1994;23(2):121–6. DOI: 10.1093/ageing/23.2.121
8. Hasselgren G, Hassan-Alin M, Andersson T, Claar-Nilsson C, Röhss K. Pharmacokinetic study of esomeprazole in the elderly. *Clin Pharmacokinetics.* 2001;40(2):145–50. DOI: 10.2165/00003088-200140020-00006
9. Lin SF, Lin PC, Chang CC, Chang WL, Chu FY. Investigation of the interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel using VerifyNow P2Y₁₂ assay. *Medicine.* 2020;99(50):e23695. DOI: 10.1097/MD.00000000000023695
10. 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):706–15. DOI:10.1053/j.gastro.2017.01.031
11. Wu CY, Xiong LY, Ouk M, Rabin JS, Herrmann N, Lanctôt KL, et al. Gastric acid suppressants and cognitive decline in people with or without cognitive impairment. *Alzheimer's Dementia: Translational Res Clin Interventions.* 2022;8(1). DOI: 10.1002/trc2.12243
12. Chen LY, Lin HJ, Wu WT, Chen YC, Chen CL, Kao J, et al. Clinical use of acid suppressants and risk of dementia in the elderly: A pharmaco-epidemiological cohort study. *Internat J Environment Res Publ Health.* 2020;17(21):8271. DOI:10.3390/ijerph17218271
13. Thong BK, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton pump inhibitors and fracture risk: A review of current evidence and mechanisms involved. *Internat Environment Res Publ Health.* 2019;16(9):1571. DOI:10.3390/ijerph16091571
14. Maes ML, Fixen DR, Linnebur SA. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: A review of the evidence. *Therapeutic Advances in Drug Safety.* 2017;8(9):273–97. DOI: <https://doi.org/10.1177/2042098617715381>
15. Mafi JN, May FP, Kahn KL, Chong M, Corona E, Yang L, et al. Low-value proton pump inhibitor prescriptions among older adults at a large academic health system. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(12):2600–4. DOI: 10.1111/jgs.16117
16. Boustani M, Hall KS, Lane KA, Aljadhey H, Gao S, Unverzagt F, et al. The association between cognition and histamine-2 receptor antagonists in African Americans. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2007;55(8):1248–53. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01270.x>