

Folia Pharmacotherapeutica mei 2022

## Protonpompinhibitoren (PPI's): aanwijzingen van zeldzame maar mogelijk ernstige ongewenste effecten

Protonpompinhibitoren (PPI's) worden veel gebruikt, en vaak op (zeer) lange termijn. Ze worden over het algemeen goed verdragen, maar in de Folia van 2016 meldden we reeds dat bepaalde publicaties een **risico van ernstige ongewenste effecten** suggereerden, vooral **na langdurig PPI-gebruik**.

Naar aanleiding van de publicatie van twee studies waarin onder meer de mortaliteit bij patiënten onder PPI's wordt onderzocht, maken we de balans op van de publicaties die sinds 2016 zijn verschenen over de veiligheid van PPI's.

- Een aantal **publicaties** vonden **opnieuw** een verband tussen PPI-gebruik en de volgende aandoeningen: **nierlijden, gastro-intestinale infecties, fracturen bij volwassenen**.
- In recente publicaties zijn nieuwe ongewenste effecten gemeld: **overlijden, cardiovasculaire events, maagkanker, diabetes, fracturen en astma bij kinderen, darmkolonisatie met multiresistente kiemen**, risico op ernstige COVID-19.
- Over het risico op dementie en pneumonie blijven de gegevens tegenstrijdig.

De **meeste** gegevens zijn afkomstig van **observatieve studies**, waaruit geen harde conclusies of causale verbanden kunnen worden getrokken, en die soms tegenstrijdig zijn. De resultaten van deze studies moeten in ieder geval **aanzetten tot voorzichtigheid**, zeker bij langdurig PPI-gebruik: de indicatie moet gerespecteerd worden en men moet zich houden aan de vooraf bepaalde behandelingsduur. Er moet ook regelmatig nagegaan worden of de behandeling nog relevant is. Bij stoppen van de behandeling is het aanbevolen de PPI geleidelijk af te bouwen gezien het hoog risico van rebound reflux na plots stoppen. De patiënt moet geïnformeerd worden over dit risico alvorens de behandeling te starten. Het feit dat geen H<sub>2</sub>-antihistaminica meer beschikbaar zijn, vergemakkelijkt het stopzetten van PPI's niet.

PPI's behoren tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen ter wereld, en zeer vaak worden ze op lange termijn gebruikt. Volgens gegevens van het RIZIV kreeg in 2020 meer dan 1 op de 6 Belgen een PPI (zie Folia maart 2022). En het is niet onwaarschijnlijk dat dit cijfer nog zal stijgen ten gevolge van de terugtrekking in 2020 van de H<sub>2</sub>-antihistaminica.

- PPI's worden over het algemeen goed verdragen, met weinig ernstige ongewenste effecten (o.a. gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, rash). Benigne fundic-gland poliepen worden ook in de SKP's vermeld als frequent ongewenst effect.
- Andere zeldzamere maar potentieel ernstige ongewenste effecten worden ook in de SKP's vermeld, zoals ernstige huidaandoeningen en interstitiële nefritis.
- Rebound reflux na stoppen van de behandeling treedt ook vaak op, wat kan leiden tot onterecht hervatten van de behandeling.
- In de Folia van november 2016 publiceerden we een overzicht van observationele studies die suggereren dat langdurig PPI-gebruik kan leiden tot **nog andere zeldzame, maar mogelijk ernstige ongewenste effecten**, waarvan sommige laattijdig optreden: nierlijden, dementie, gastro-intestinale infecties, pneumonie, subacute cutane lupus erythematosus, osteoporose en fracturen, malabsorptie van magnesium en vitamine B12.
- Bij gebruik van de PPI's op zulke grote schaal en gedurende lange tijd, kunnen ook zeldzame ongewenste effecten belangrijk worden op populatieniveau.
- Naar aanleiding van de publicatie van twee studies waarin onder meer de mortaliteit bij patiënten onder PPI wordt geëvalueerd, maken we - anno 2022 - de balans op van de mogelijke ernstige ongewenste effecten bij PPI-gebruik. Het gaat om één gerandomiseerde gecontroleerde studie (COMPASS RCT) en één prospectieve cohortstudie bij Amerikaanse veteranen.
- Naast deze twee publicaties zijn er sinds 2016 nog andere studies gepubliceerd: het gaat hier meestal om observationele studies, met soms tegenstrijdige resultaten. Zoals bij alle observationele studies

zijn de resultaten moeilijk te interpreteren wegens mogelijke bias (bv. overwegend oudere populatie, comorbiditeiten, polymedicatie), en kan geen causaal verband worden vastgesteld. Bovendien zijn sommige studies te klein of van te korte duur om zeldzame of laattijdige ongewenste effecten te detecteren.

## Beschrijving van de belangrijkste studies

Voor dit artikel zochten we naar recente studies en meta-analyses met diverse mogelijke ongewenste effecten van PPI als vraagstelling. Twee van deze studies zijn belangrijk: één RCT (COMPASS-studie) en één grote prospectieve cohortstudie bij Amerikaanse veteranen. Deze studies zijn interessant omdat ze minder onderhevig zijn aan de gebruikelijke bias van veiligheidsstudies, die meestal een observationele en retrospectieve opzet hebben.

- In de **COMPASS-studie**, een **RCT**, wordt onder meer de veiligheid van PPI's geëvalueerd bij patiënten met hoog cardiovasculair risico die een antitrombotische behandeling krijgen. Ook al is het interessant om een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek te hebben over de veiligheid van PPI's, toch moet worden opgemerkt dat deze studie een sterk geselecteerde populatie betreft, met een opvolgingsduur van slechts 3 jaar. De hieronder beschreven resultaten moeten dus met de nodige voorzichtigheid worden bekeken.



- De COMPASS-studie is een RCT met drie armen die de werkzaamheid en veiligheid onderzocht van rivaroxaban, acetylsalicylzuur, of een combinatie van beide, bij 27 400 patiënten met hoog cardiovasculair risico (met stabiele coronaire hartziekte (meeste patiënten) of stabiel symptomatisch perifeer vaatlijden, en met een hoog risico op recidief [zie Folia mei 2020 voor meer details]). De populatie was overwegend mannelijk (80%), gemiddelde leeftijd 68 jaar, 25% rokers.
- De patiënten die nog geen PPI kregen (17 600) werden gerandomiseerd naar pantoprazol 40 mg eenmaal daags (ter preventie van gastro-intestinale bloedingen) of placebo, en gedurende 3 jaar opgevolgd. 20% van de patiënten in elke arm stopte met de behandeling, de mediane tijd tot stopzetting van behandeling was 1 jaar.
- De eindpunten omvatten cardiovasculaire events (infarct, CVA, overlijden, coronaire hartziekte, acute ischemie van ledematen), en andere events die eerder in verband werden gebracht met PPI-gebruik: pneumonie, gastro-intestinale infecties (ook *Clostridioides difficile*), fracturen, atrofie van het maagslijmvlies, chronische nierinsufficiëntie en dementie.
- Ook al gaat het hier om een RCT, toch heeft deze studie enkele beperkingen die de resultaten kunnen beïnvloeden:
  - De opvolgingsduur van 3 jaar is mogelijk te kort om laattijdige ongewenste effecten te detecteren.
  - Deze studie werd uitgevoerd in een sterk geselecteerde populatie. Personen met ernstig hartfalen of ernstige nierinsufficiëntie werden uitgesloten. Dit kan de resultaten beïnvloeden aangezien andere studies een verhoogde cardiovasculaire of renale mortaliteit toonden bij patiënten onder PPI. Verder werden ook patiënten met dementie, ernstige COPD of hoog bloedingsrisico geëxcludeerd.
  - Voor sommige eindpunten was het aantal events mogelijk te laag om een verhoogd risico te kunnen uitsluiten<sup>1-4</sup>.

- De **prospectieve cohortstudie bij Amerikaanse veteranen** vergeleek het sterfterisico van nieuwe PPI-gebruikers met nieuwe H<sub>2</sub>-antihistaminica-gebruikers.



- In deze studie werden 214 000 Amerikaanse veteranen gedurende 10 jaar opgevolgd om de mortaliteit en de oorzaken van mortaliteit te onderzoeken bij nieuwe gebruikers van een PPI (n = 157 000) of een H<sub>2</sub>-antihistaminicum (n = 57 000).
- De geïncludeerde patiënten waren overwegend mannen (>95%), blank (>80%), gemiddelde leeftijd 65 jaar, waarvan 40% rokers of ex-rokers waren. Meer dan de helft kreeg een PPI of een H<sub>2</sub>-antihistaminicum zonder onderbouwde indicatie. Patiënten die een H<sub>2</sub>-antihistaminicum of een PPI toevoegden aan de PPI of het H<sub>2</sub>-antihistaminicum waarmee ze startten, werden geëxcludeerd.
- Het primaire eindpunt was mortaliteit om eender welke reden (all-cause mortaliteit) en mortaliteit door specifieke oorzaken<sup>2, 5-7</sup>.

## Nieuwe signalen van ongewenste effecten

### Globale sterfte

- Recente observationele gegevens suggereren dat **PPI-gebruik zou kunnen leiden tot een verhoogde globale sterfte** in vergelijking met het gebruik van H<sub>2</sub>-antihistaminica. De oorzaken zouden cardiovasculair of renaal zijn. In de COMPASS RCT werd een dergelijk verband echter niet gezien.



- De COMPASS-studie toonde **geen verband met sterfte** bij sterk geselecteerde patiënten met stabiele coronaire hartziekte of vaatlijden die gedurende 3 jaar werden gevolgd.<sup>1</sup>
- De studie bij Amerikaanse veteranen toonde **een verband tussen PPI-gebruik en het sterfterisico in vergelijking met gebruik van H<sub>2</sub>-antihistaminica** (niet meer beschikbaar in België), met 45 extra sterfgevallen per 1000 patiënten onder PPI (+17%) over een observatieduur van 10 jaar. De oorzaken waren cardiovasculair of renaal. Bij patiënten die PPI's kregen zonder duidelijke indicatie (meer dan 50% van het cohort), was er ook een verband met sterfte door kanker in het bovenste deel van het maag-darmkanaal. De aanwezigheid van antecedenten of risicofactoren voor deze aandoeningen had geen invloed op het sterfterisico. Er werd ook een lineair verband gevonden tussen de cumulatieve duur van het PPI-gebruik en het sterfterisico. De gemiddelde duur van het PPI-gebruik was 4 jaar, maar er werd reeds een verband gevonden met all-cause mortaliteit bij gebruik tijdens 120 dagen.<sup>5,6,8</sup>
- Een systematische review van 3 observationele studies met gegevens rond mortaliteit vond ook een **verband tussen PPI-gebruik en all-cause mortaliteit** (OR 1,68; 95%-BI van 1,53 tot 1,84). Deze systematische review is voornamelijk gebaseerd op een Deense retrospectieve studie over een periode van één jaar, waarin de mortaliteit werd onderzocht bij 20 000 patiënten die met acetylsalicylzuur behandeld werden na een hartinfarct, en een PPI of een H<sub>2</sub>-antihistaminicum gebruikten. In deze studie zag men een verhoogde mortaliteit met PPI (HR 2,38; 95%-BI van 2,12 tot 2,67), maar **niet met H<sub>2</sub>-antihistaminica**.<sup>6</sup>

### Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit

- Recente gegevens uit observationele studies en RCT's tonen een **verhoogde cardiovasculaire mortaliteit** bij PPI-gebruik (in vergelijking met gebruik van H<sub>2</sub>-antihistaminica) of een **toename van het aantal cardiovasculaire events**.
- In de COMPASS-studie werd geen verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit gevonden.



- In de COMPASS-studie zag men zowel voor het primaire eindpunt (samengesteld eindpunt: myocardinfarct, CVA, overlijden door cardiovasculaire oorzaken) als voor de secundaire eindpunten (coronaire hartziekte, acute ischemie van ledematen, hospitalisatie wegens cardiovasculair event) **geen verschil tussen de pantoprazolgroep** en de **placebogroep**. De afzonderlijke analyse van de samengestelde eindpunten gaf geen andere resultaten. Er moet worden benadrukt dat het cardiovasculaire basisrisico van de patiënten in deze studie zeer hoog was, ook in de controlegroep, en dat de patiënten slechts gedurende 3 jaar werden opgevolgd. Hierdoor zou het kunnen dat een mogelijk extra risico niet gedetecteerd werd.<sup>1</sup>
- De cohortstudie bij Amerikaanse veteranen suggereert een **verhoogd risico op sterfte door cardiovasculaire oorzaken** bij PPI-gebruikers, ten opzichte van H<sub>2</sub>-antihistaminica-gebruikers (15 extra sterfgevallen te wijten aan cardiovasculaire oorzaken per 1 000 patiënten over een observatieduur van 10 jaar). Bij patiënten die een PPI kregen zonder duidelijke indicatie werd het aantal extra sterfgevallen te wijten aan cardiovasculaire oorzaken geschat op 23 per 1 000 patiënten. Deze studie onderzocht alleen het sterfterisico; niet-fatale cardiovasculaire events werden niet gerapporteerd.
- Een meta-analyse van RCT's bij 7 540 patiënten met gastro-oesofageale reflux onderzocht het risico op cardiovasculaire events bij PPI-gebruik. Er werd een **toename van het aantal cardiovasculaire events (+70%)** vastgesteld. Naar schatting verdubbelde het risico bij langdurige behandeling (meer dan 8 weken).<sup>9</sup>

## Maagkanker

- Resultaten van verschillende observationele studies lijken te wijzen op een **verband tussen PPI-gebruik** en het optreden van **maagkanker** (inclusief sterfgevallen), ten opzichte van H<sub>2</sub>-antihistaminica-gebruik. In de COMPASS-studie werd **geen verband** gevonden **tussen PPI-gebruik en kanker** in het algemeen.<sup>1</sup>



- De studie bij Amerikaanse veteranen vond een verband tussen PPI-gebruik en **sterfte door kanker in het bovenste gedeelte van het maag-darmkanaal** (ten opzichte van H<sub>2</sub>-antihistaminica-gebruik) bij patiënten die PPI's kregen zonder onderbouwde indicatie, met 3 extra sterfgevallen per 1 000 patiënten over een observatieduur van 10 jaar.<sup>5</sup>
- In een andere grote prospectieve Britse studie van 1 160 000 nieuwe PPI-gebruikers versus nieuwe H<sub>2</sub>-antihistaminica-gebruikers was **het risico op maagkanker** met ongeveer 45% **toegenomen**, waarbij de mediane behandelingsduur voor PPI's 139 dagen bedroeg, versus 55 dagen voor H<sub>2</sub>-antihistaminica, met een *number needed to harm* (NNH) van 2100 voor een follow-up van 5 jaar, en een NNH van 1 200 voor een follow-up van 10 jaar.<sup>10</sup>
- Een meta-analyse van observationele studies vond eveneens een verband tussen PPI-gebruik en maagkanker, waarbij **het risico naar schatting verdubbelde na één jaar behandeling**. Subgroepanalyses toonden significante resultaten voor deelnemers van Aziatische afkomst (met een hogere frequentie van maagkanker) of deelnemers zonder *H. pylori*-infectie. De resultaten waren daarentegen niet significant voor blanke populaties en *H. pylori*-positieve patiënten.<sup>6,11</sup>

## Diabetes

- In verschillende recente prospectieve cohortstudies wordt gewezen op een **mogelijk verband** tussen PPI-gebruik en het risico op ontwikkelen van **type 2-diabetes**, waarbij verschillende plausible mechanismen naar voren worden geschoven. Dit verband werd niet gevonden in de COMPASS studie.



- De COMPASS-studie **vond geen toename van het aantal personen met diabetes** in een reeds relatief oude populatie, met een follow-up van slechts 3 jaar.<sup>1</sup>
- In een publicatie werden de gegevens over diabetes verzameld uit drie prospectieve cohortstudies bij Amerikaanse gezondheidswerkers, met een follow-up van 9 tot 12 jaar. Voor de 200 000 geïncludeerde personen was **het risico op diabetes met 24% verhoogd** bij regelmatig PPI-gebruik. Dit risico nam toe met de duur van de behandeling en nam af wanneer de behandeling werd stopgezet. De risicoverhoging werd gezien bij mensen met een lage bloeddruk en een lage BMI.<sup>12</sup>
- Een prospectieve cohortstudie bij 9500 patiënten zonder diabetes toonde een **verhoogd risico op diabetes bij patiënten onder PPI-behandeling** (HR 1,69; 95%-BI van 1,36 tot 2,10), dat gerelateerd was aan de dosis en de duur van de behandeling. Ook bij patiënten die in het verleden PPI's gebruikten zag men een verhoogd risico, zij het in mindere mate. In deze studie werd het gebruik van H<sub>2</sub>-antihistaminica niet in verband gebracht met het ontwikkelen van diabetes.
- Er worden verschillende mechanismen naar voren geschoven om dit mogelijke verband tussen PPI-gebruik en diabetes te verklaren: veranderingen in de microbiota, ontstekingsverschijnselen, veranderingen in het koolhydratenmetabolisme.<sup>12,13</sup>

## Astma bij kinderen

- Een observationele studie wijst op een **verhoogd risico van astma bij kinderen**, vooral bij **zuigelingen en jonge kinderen**.



- Een observationele studie op basis van Zweedse nationale gegevens bij 81 000 kinderen, gematcht op leeftijd, van 0 tot 17 jaar (gemiddelde leeftijd 12,9 jaar, mediane follow-up 3 jaar) suggereert een **verhoogd risico op astma bij kinderen** die een PPI starten, in vergelijking met niet-gebruikers, met 8 extra gevallen per 1000 persoonsjaren (*hazard ratio* +57%). Deze verhoging werd in alle leeftijdsgroepen gezien en was het grootst bij zuigelingen en jonge kinderen. Er was geen verband met de duur van de behandeling (van minder dan 1 maand tot meer dan 1 jaar). Een eerdere studie vond ook een verhoogd risico op astma bij zuigelingen die PPI's kregen vóór de leeftijd van 6 maanden.<sup>14,15</sup>

## Fracturen bij kinderen

- Observationele gegevens wijzen op een **risico van fracturen bij kinderen** ouder dan 6 jaar, dat gerelateerd is aan de duur van het gebruik.



- In een cohortstudie op basis van Zweedse nationale gegevens bij 230 000 kinderen jonger dan 18 jaar, zonder risicofactoren voor fracturen, met follow-up van gemiddeld 2 jaar, werd het fractuurrisico onderzocht bij PPI-gebruik, ten opzichte van H<sub>2</sub>-antihistaminica-gebruik. De resultaten toonden een **lichte toename van het fractuurrisico bij kinderen ouder dan 6 jaar**: 20 versus 18 per 1000 persoonsjaren. Het ging hierbij om fracturen ter hoogte van de ledematen, maar niet om schedel- of wervelfracturen. Het verhoogd risico trad reeds op in de eerste 30 dagen van de behandeling en was gerelateerd aan de duur van het gebruik.<sup>15-17</sup>

## Infecties

### Darmkolonisatie met multiresistente bacteriën

- In een systematisch overzicht van observationele studies was PPI-gebruik geassocieerd met een hoger **risico van darmkolonisatie met multiresistente bacteriën** (multiresistente enterobacteriën en vancomycine-resistente enterokokken). Het relatieve risico zou met 80% toenemen. In 2 van de 17 studies werd een verband gevonden tussen de duur van de behandeling en het risico van kolonisatie.<sup>18-22</sup>

### COVID-19

- Sommige meta-analyses van observationele studies vonden een verband tussen PPI-gebruik en het **risico op (een ernstiger verloop van) COVID-19**, maar de resultaten zijn tegenstrijdig. Er zijn aanwijzingen dat het risico toeneemt bij recent PPI-gebruik (de voorbije 30 dagen), maar niet bij patiënten die langer geleden een PPI gebruikten.<sup>23-28</sup>

## Bevestiging van signalen

### Nierlijden

- Gegevens uit observationele studies lijken te wijzen op een risico van nierlijden en een verhoogd risico van sterfte door chronische nierinsufficiëntie. Het risico van nierlijden werd reeds in eerdere publicaties gevonden. In de COMPASS studie werd echter geen verband gevonden.



- In de COMPASS-studie vond men **geen toename van chronische nierinsufficiëntie**. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie werden geëxcludeerd uit de studie. Post-hoc analyses waarvoor patiënten met matige nierinsufficiëntie werden geëxcludeerd, gaven volgens de auteurs geen andere resultaten.<sup>1</sup>
- De studie bij de Amerikaanse veteranen meldt een **toename van sterfte door chronische nierinsufficiëntie** bij PPI-gebruikers, met 4 extra sterfgevallen per 1 000 patiënten onder PPI<sup>5</sup>
- In twee meta-analyses van observationele studies was **PPI-gebruik geassocieerd met een risico van nierlijden**: interstiële nefritis, acute (+60%) en chronische (+30%) nierinsufficiëntie, en *end-stage renal disease*.<sup>6,29,30</sup>

### Gastro-intestinale infecties

- PPI-gebruik werd in eerdere publicaties al in verband gebracht met een **risico op gastro-intestinale infecties, vooral *Clostridioides difficile***. De COMPASS studie vond ook een verband met gastro-intestinale infecties, maar het resultaat was niet statistisch significant voor *Clostridioides difficile*. Vermoed wordt dat de remming van de secretie van maagzuur, dat een natuurlijke barrière vormt tegen infecties, hierbij een rol speelt.



- In de COMPASS-studie werd **PPI-gebruik geassocieerd met een risico van gastro-intestinale infectie** (OR = 1,33 (95%-BI van 1,01 tot 1,75; NNH 301)). Hoewel het aantal *Clostridioides difficile*-infecties met pantoprazol verdubbelde ten opzichte van placebo, was dit resultaat statistisch niet significant. Volgens de auteurs zou dit verklaard kunnen worden door het kleine totale aantal events (13). In eerdere publicaties is een verband gevonden tussen PPI-gebruik en het optreden van *Clostridioides difficile*-infecties.<sup>1,31</sup>

### Fracturen

- Observationele gegevens wijzen opnieuw op een **risico van fracturen bij volwassenen**. Dit werd echter niet gezien in de COMPASS studie.



- In de COMPASS-studie werd **geen toename van het aantal fracturen na 3 jaar gevonden**. Ter herinnering, de populatie van deze studie is sterk geselecteerd, met een meerderheid van mannen, waardoor het risico voor vrouwen (die een grotere kans hebben op fracturen) mogelijk onderschat wordt.<sup>1</sup>
- In een systematische review van observationele studies (24 studies, 2,1 miljoen patiënten) waarin de deelnemers ten minste 1 maand een PPI hadden genomen en gedurende 3 jaar werden opgevolgd, zag men een **verhoogd risico op heupfractuur** (+20%). Het risico was gerelateerd aan de dosis, maar niet aan de duur van het gebruik.<sup>32</sup>

### Controversiële gegevens

De signalen van dementie en luchtweginfecties die in 2016 werden gemeld, zijn niet bevestigd. Er kan momenteel niet gesteld worden dat er een verhoogd risico is voor deze aandoeningen.

## Dementie

- Eerder toonde een prospectieve studie een verband tussen PPI-gebruik en het risico van dementie, in vergelijking met niet-gebruikers. Dit ongewenste effect werd niet meer gevonden in een systematische review van observationele studies, en ook niet in de COMPASS studie.



- In de COMPASS-studie werd **geen verband gevonden** tussen PPI-gebruik en het ontwikkelen van **dementie**. Patiënten met reeds bestaande dementie werden geëxcludeerd.<sup>1</sup>
- Een systematische review van observationele studies bij 640 000 mensen, voornamelijk vrouwen (64%) ouder dan 65 jaar, met een follow-up van 5-10 jaar, toonde **geen verband tussen PPI-gebruik en het ontwikkelen van dementie**, inclusief Alzheimer-dementie. Deze systematische review includeerde de studie die in de Folia van november 2016 werd besproken en waarin PPI-gebruik werd geassocieerd met een verhoogd risico van dementie.<sup>33,34</sup>

## Luchtweginfecties

- De COMPASS studie toonde **geen verhoogd** risico van pneumonie. Eerdere publicaties vonden **tegenstrijdige resultaten**: sommige tonen een verhoogd risico, andere niet.

## Subacute cutane lupus erythematosus

- In de Folia van 2016 werd een mogelijk verband gemeld tussen PPI's **enzeldzame gevallen van subacute cutane lupus erythematosus**. Volgens publicaties uit 2017 behoren PPI's tot de geneesmiddelen met het grootste risico van lupus erythematosus. Deze schatting is gebaseerd op het aantal meldingen in de literatuur, en geeft geen numerieke schatting van het eventuele risico.<sup>35</sup>

## Commentaar van het BCFI

- Wat het risico van ernstige ongewenste effecten met PPI's betreft, laat de COMPASS studie geruststellende resultaten zien, maar de populatie is sterk geselecteerd en de opvolgingsduur is beperkt tot drie jaar. Deze gegevens moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, vooral wat de risico's op lange termijn betreft.
- Verder bevestigt een recent overzicht van systematische reviews (*umbrella review*), met RCT's en cohortstudies over de veiligheid van PPI's, dat RCT's over het algemeen geen verband tonen met ongewenste effecten, en dat dit inherent is aan de aard van RCT's (o.a. hun duur en beperkte populatie). Als men alleen rekening houdt met de evidentie van hoge kwaliteit (vooral RCT's), bevestigt dit overzicht van systematische review dat vooral moet rekening gehouden worden met een risico van fracturen, chronische nierinsufficiëntie en *Clostridioides difficile*-infectie.<sup>36</sup>
- Om de veiligheid van geneesmiddelen op lange termijn te beoordelen, zijn we afhankelijk van mogelijk vertekende signalen uit observationele studies. Dit geldt ook voor PPI's, maar **de herhaling van bepaalde resultaten is een teken dat men alert moet zijn voor het optreden van (mogelijk ernstige) ongewenste effecten met PPI's, vooral bij langdurig gebruik**. Gezien het zeer grote aantal PPI-gebruikers kan zelfs een klein risico een belangrijk probleem vormen op populatieniveau.
- Het profiel van de patiënten met risico op ongewenste effecten bij PPI-gebruik blijft momenteel onbekend.
- In afwachting van meer betrouwbare gegevens is voorzichtigheid geboden bij het **instellen van de behandeling: onderbouwde indicatie, vooraf bepaalde behandelingsduur en regelmatige evaluatie**.
- In verschillende studies bleek het gebruik van H<sub>2</sub>-antihistaminica veiliger te zijn dan PPI-gebruik. Ze veroorzaken ook minder rebound-effect. Het is jammer dat er in België geen H<sub>2</sub>-antihistaminica meer beschikbaar zijn, in tegenstelling tot de meeste buurlanden.
- Men mag ook niet vergeten de patiënt te informeren over het mogelijk rebound-effect bij het stopzetten van een PPI. Verschillende strategieën kunnen de patiënt helpen om te stoppen in geval van problemen: afbouwschema (dosisverlaging of verlenging van het interval tussen de doses),

inname van een antacidum zo nodig, als noodmedicatie bij klachten [zie ook Auditorium "Langdurig PPI-gebruik"].

## Bronnen

- 1 Moayyedi P et al. for the COMPASS investigators, Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multiyear, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin, *Gastroenterology* (2019), doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.056>.
- 2 Gastrointestinal disease: observational study and randomised trial give conflicting evidence on association between long-term PPI use and increased risk of death. NICE Medicines Evidence Commentary. September 2019.
- 3 Pirson L. Molenaar E. Protonpompremmers veilig genoeg? *Pharma Selecta*. November 2019.
- 4 Soloway B. Proton-Pump Inhibitors Probably Are Safe for at Least 3 Years of Chronic Use. *NEJM Journal Watch General Medicine* 2019. December 30.
- 5 Xie et al. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ* 2019;365:l1580 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l1580>
- 6 Serious harms with long-term PPI use in older adults. *Therapeutics letter*. June 2020 <https://www.ti.ubc.ca/2020/06/26/126-serious-harms-with-long-term-ppi-use-in-older-adults/>
- 7 Vahdatzade, B.; de Vries, R. Verhoogde mortaliteit bij protonpompremmers. *Pharma Selecta*. September 2019.
- 8 Koretz, Ronald L. In US veterans, PPIs were linked to increased all-cause and some cause-specific mortality compared with H2-blockers. *Annals of Internal Medicine* (2019 Jan 1) 171 (6): JC35-JC35.
- 9 Sun, S. et al. (2017), Proton pump inhibitor monotherapy and the risk of cardiovascular events in patients with gastro-esophageal reflux disease: a meta-analysis. *Neurogastroenterol. Motil.*, 29: e12926. <https://doi.org/10.1111/nmo.12926>.
- 10 Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, Barkun AN, Suissa S, Azoulay L. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Gut* 2021;gutjnl-2021-325097. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325097>
- 11 Wan Q, Wu X, Li N, et al. Long-term proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer: a meta-analysis of 926 386 participants. *Gut* 2019;68:762-764.
- 12 Yuan J et al. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studie. *Gut* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ gutjnl-2020-322557
- 13 Czarniak P, et al. Proton pump inhibitors are associated with incident type 2 diabetes mellitus in a prospective population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Dec 15. doi: 10.1111/bcp.15182. Epub ahead of print. PMID: 34907592.
- 14 Wang YH, Wintzell V, Ludvigsson JF, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of asthma in children. *JAMA Pediatr*. 2021;175(4):394-403. <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2776162>
- 15 Proton Pump Inhibitors Associated With Increased Risks of Fractures and Asthma in Children. *Worts pills, best pills*. June 2021.
- 16 Wang Y-H. et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Fracture in Children. *JAMA Pediatr*. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0007
- 17 Stapleton FB. Do Proton-Pump Inhibitors Increase Risk for Fractures in Children? *NEJM Journal Watch Pediatric and Adolescent Medicine*, 2020. March 26.
- 18 Willems Roel P.J. et al. Evaluation of the Association Between Gastric Acid Suppression and Risk of Intestinal Colonization With Multidrug-Resistant Microorganisms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine* 2020. February, 24.
- 19 Hamerlinck H. Antiacides et augmentation du risque de colonisation intestinale par des germes multirésistants. *Minerva*. December 2020.
- 20 Lee TC. McDonal EG. Deprescribing Proton Pump Inhibitors: Overcoming Resistance. *JAMA Internal Medicine* 2020, February 24.
- 21 Zuger A. Does Gastric Acid Suppression Encourage Antibiotic Resistance? *NEJM Journal Watch* 2020, March 3.
- 22 Van den bogert S. Antibioticumresistentie door maagzuurremmers? *Ge-Bu* 2020. 8(54) : 85-88
- 23 Li G. et al. Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. *Gut* 2020;gutjnl-2020-323366.
- 24 Lee S. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut* 2021. 70 (1): 76-84.
- 25 DeVault K. Are Proton-Pump Inhibitors Associated with Increased COVID-19 Risk? *NEJM Journal Watch Gastroenterology*. 2020, July 29.
- 26 Inhibiteurs de la pompe à protons : risque plus grand de covid-19 grave. *Rev. Presc.* Octobre 2020. 40(444) : 746
- 27 Brett A. Proton-Pump Inhibitors and COVID-19 Severity. *NEJM Journal Watch General Medicine*. 2020, November 17.
- 28 Brett A. Another Look at PPI Use and COVID-19. *NEJM Journal Watch General Medicine, Infectious Disease* 2021. January, 12.
- 29 Hussain S et al. Proton pump inhibitors use and risk of chronic kidney disease: Evidence-based meta-analysis of observational studies. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2019;7(1):46-52. DOI: 10.1016/j.cegh.2017.12.008.



- 30 Wu B et al. Association between proton pump inhibitors use and kidney diseases: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018;11(7):6465-6473. EMBASE: 20180549422.
- 31 Saltzman J.R. Randomized Trial Supports Long-Term Safety of Proton-Pump Inhibitors. *NEJM Journal Watch Gastroenterology* 2019. June, 26.
- 32 More data on the association between PPIs and fracture risk. DTB 2020. DOI: 10.1136/dtb.2020.000014. Review of: Poly Tn, islam MM, Wu cc, et al. proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta analysis of observational studies. *Osteoporosis Int* 2019;30:103–14.
- 33 Khan M.A. et al. No Association Linking Short-Term Proton Pump Inhibitor Use to Dementia: Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Am J Gastroenterol* 2019;00:1–8. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000500>
- 34 DeVault KR. Further Evidence That PPI Use Is Not Associated with Dementia. *NEJM Journal Watch Gastroenterology* 2020. February 6.
- 35 He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30(5):490-497. doi:10.1097/BOR.0000000000000522.
- 36 Veetil S.K. et al. Association of proton-pump inhibitor use with adverse health outcomes : A systematic umbrella review of meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 ; 1-16. DOI: 10.1111/bcp.15103.

### Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.