

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

## 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.

### 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.

### 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>

### 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 plausibele mechanismen naar voren worden geschoven. Dit verband werd niet gevonden in de COMPASS studie.

### Astma bij kinderen

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

### 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.

### 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.

### 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.

### Fracturen

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

## 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.

### 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 H<sub>2</sub>-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 PJ. 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 Veettil 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.

### **Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)**

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

### **Verantwoordelijke uitgever:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.