

## COMMENTAAR

## Nieuwe bijwerkingen van protonpompremmers

## TIJD VOOR BEZINNING?

Niek J. de Wit en Mattijs E. Numans

+ GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D49

Protonpompremmers (PPI's) behoren tot de geneesmiddelen die het meest worden voorgeschreven in de westerse wereld. Zo kregen ruim 2 miljoen Nederlanders in 2014 PPI's.<sup>1</sup> De totale zorguitgaven aan PPI's bedroegen in dat jaar ruim 79 miljoen euro.

PPI's hebben een onomstreden bijdrage geleverd aan de verbeterde behandeling van patiënten met refluxoesofagitis of peptische ulcera. Door maagbescherming met PPI's bij hoogrisicopatiënten zijn ook de complicaties van NSAID-gebruik verminderd. Maar PPI's worden door bijna de helft van de patiënten – vaak langdurig – gebruikt ter verlichting van symptomen, zonder dat er een diagnose is gesteld die dat gebruik legitimeert.

Na eerdere berichten over een groter risico op infecties en osteoporose bij chronisch PPI-gebruik werd recent een verhoogd risico op nierziekte en op dementie gerapporteerd. In dit artikel plaatsen we het voorschrijven van PPI's en de bijwerkingen van deze medicatie in perspectief.

## JUISTE INDICATIESTELLING

De bestaande richtlijnen, zoals die van de National Institute for Health and Care Excellence in het Verenigd Koninkrijk en van de NHG in Nederland,<sup>2,3</sup> adviseren beperkt gebruik van PPI's. De indicaties die zij aanwijzen zijn: de behandeling en preventie van peptische ulcera, van ernstige refluxoesofagitis en van het Zollinger-Ellison-syndroom. Bij patiënten met een andere aandoening wordt aangeraden te beginnen met antacida of H<sub>2</sub>-receptorantagonisten. Als deze medicatie niet effectief is, kan een PPI worden voorgeschreven, maar slechts voor een korte periode. Gebruik van PPI's zonder goede indicatie wordt ontraden vanwege de hoge placeborespons en het risico op terugkerende ('rebound') zuurgerelateerde klachten na het staken ervan.

In de praktijk is er sprake van een enorm overmatig gebruik van PPI's. In studies in de tweede lijn voldoet 33-67% van de PPI-gebruikers niet aan de indicatiestelling.<sup>4</sup> Ook in de eerste lijn heeft naar schatting de helft van de chronische gebruikers geen indicatie.

In een Nederlandse RCT, die in 2009 in *The Lancet* werd gepubliceerd, werd aangetoond dat een 'step-up'-strategie van zuurremming, dat wil zeggen: eerst antacida, dan H<sub>2</sub>-receptorantagonisten, en pas bij falen hiervan PPI's, bij patiënten met maagklachten in de eerste lijn niet inferieur is aan het direct voorschrijven van PPI's.<sup>5</sup> Ander Nederlands onderzoek naar stopstrategieën maakt aannemelijk dat een derde tot de helft van de chronische gebruikers van PPI's het gebruik kan staken of minderen.<sup>6</sup> Desondanks worden PPI's in de zorg nog steeds te snel voorgeschreven en te weinig gestaakt.

## VEEL MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Bij de introductie van deze nieuwe generatie maagzuurremmers in 1992 werd terughoudendheid bepleit. Door het wegvallen van de maagzuurbarrière zouden ernstige bacteriële infecties kunnen optreden, maar in de klinische praktijk ontstonden geen ernstige problemen. In de afgelopen 20 jaar zijn op basis van observationeel onderzoek inmiddels wél meerdere ongewenste neveneffecten gerapporteerd.

In een recente editorial in *JAMA Internal Medicine* werd het bewijs voor die bijwerkingen op een rij gezet.<sup>7</sup> PPI-gebruik blijkt gerelateerd te zijn aan een verhoogd risico op een pneumonie (5 studies; oddsratio (OR): 1,34), het optreden van botfracturen (18 studies; OR: 1,33), infectie met *Clostridium* (39 studies; OR: 1,74) en hypomagnesiëmie (9 studies; OR: 1,40). Daarnaast is door mogelijke interactie in de lever het risico op cardiovasculaire complicaties bij gebruik van clopidogrel verhoogd (31 studies; OR: 1,30). Ten slotte is ook het risico op een vitamine B<sub>12</sub>-tekort verhoogd, met name bij langdurig gebruik (OR: 1,65).<sup>8</sup>

Toch is enige terughoudendheid bij de interpretatie van deze gegevens wel op haar plaats. In observationeel onderzoek worden verbanden immers vaak systematisch overschat. Weliswaar gaat het om enorme patiëntaantallen en werd gecorrigeerd voor bekende risicofactoren, maar bias blijft mogelijk.

UMC Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, afd. Huisartsgeneeskunde, Utrecht.

Prof.dr. N.J. de Wit, huisarts.

LUMC, afd. Public Health en Eerstelijns geneeskunde, Leiden.

Prof.dr. M.E. Numans, huisarts.

Contactpersoon: prof.dr. N.J. de Wit (n.j.dewit@umcutrecht.nl).

**Ook nierfalen en dementie?** Recent publiceerde *JAMA Internal Medicine* de resultaten van de observationele 'Atherosclerosis risk in communities'-studie met meer dan 10.000 deelnemers en een follow-upduur van 12 jaar.<sup>9</sup> Bij aanvang van de studie was het risico op chronisch nierfalen onder PPI-gebruikers met een ongestoorde nierfunctie verhoogd (hazardratio (HR): 1,50; 95%-BI: 1,14-1,96), na correctie voor klinische en sociaal-demografische variabelen. Het risico was hoger bij een dubbele dosering, en was ook verhoogd in directe vergelijking met gebruikers van H<sub>2</sub>-receptorantagonisten (HR: 1,39; 95%-BI: 1,01-1,91).<sup>9</sup> Herhaling van de analyses onder de bijna 250.000 deelnemers van de Geisinger Health System bevestigde het verhoogde risico (HR: 1,24; 95%-BI: 1,20-1,28).<sup>9</sup> Een recente publicatie in *JAMA Neurology* laat bovendien zien dat PPI-gebruik gerelateerd is aan een verhoogd risico op dementie (HR: 1,44; 95%-BI: 1,36-1,52).<sup>10</sup>

#### TIJD VOOR BEZINNING

Alle medicijnen hebben bijwerkingen, maar ernstige bijwerkingen komen maar zelden voor. Naar schatting heeft 1-10% van de PPI-gebruikers lichte bijwerkingen als misselijkheid of diarree. Maar het is de groeiende lijst van ernstige bijwerkingen van PPI's die aanleiding moet zijn om de risico's en voordelen bij individuele gebruikers te heroverwegen. Het gaat om grote aantallen gebruikers, bij wie op dit moment nauwelijks over bijwerkingen wordt nagedacht.

Bij patiënten met een risico op nierziekten, *Clostridium*- of longinfecties of met een verhoogde valneiging zijn alternatieven te overwegen, zoals incidenteel gebruik van antacida of H<sub>2</sub>-receptorantagonisten of soms zelfs anti-refluxchirurgie. Bij patiënten met ernstige refluxziekte of oesofagitis of bij ulcuspreventie zijn de voordelen van PPI-gebruik meestal wel groter dan de nadelen.

#### CONCLUSIE

De aanhoudende stroom van berichten over de nadelen van gebruik van protonpompremmers moet er vooral toe leiden dat we nog eens kritisch naar de individuele indicaties hiervoor kijken. Want deze geneesmiddelen worden op grote schaal verstrekt, vooral aan patiënten die daar geen indicatie voor hebben. Daar moeten we mee ophouden, niet omdat de individuele risico's zo groot zijn, maar omdat PPI-gebruik niet nodig is. Leefstijladvies en kortdurende behandeling met bijvoorbeeld H<sub>2</sub>-receptorantagonisten zijn ook effectief en deze medicatie kan makkelijker worden gestaakt. Pas als dat niet afdoende is, komen de PPI's in beeld, met de bijbehorende risicoanalyse.

Het is dus van belang om kritisch voor te schrijven, ook bij maagzuurremmers. Niet alleen vanwege de bijwerkingen, maar voor de meeste patiënten zijn PPI's gewoon 'too much medicine'.

Belangenconflict en financiële ondersteuning voor dit artikel: het instituut waar N.J. de Wit werkzaam is ontving van 1996-2006 subsidies van ZonMw voor onderzoek naar dyspepsiemanagement, en van Altana Pharma en Janssen voor onderzoek naar refluxziekte en dyspepsie; het instituut waar M.E. Numans werkzaam was ontving een onderzoeksubsidie van ZonMw van 1997-2006, en onbeperkte onderzoeksubsidies van AstraZeneca, Altana Pharma en Janssen-Cilag van 1996-2007. ICMJE-formulieren zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 13 april 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D338

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D338**

#### LITERATUUR

- GIPdatabank. [www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl), geraadpleegd op 19 mei 2016.
- NICE Guidance Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. National Institute for Health and Care Excellence. [www.nice.org.uk/guidance/cg184](http://www.nice.org.uk/guidance/cg184), geraadpleegd op 19 mei 2016.
- De Jongh E, Numans ME, de Wit NJ, Heemstra-Borst CG, Geijer RM, Burgers JS. Samenvatting van de NHG-standaard 'Maagklachten'. Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6101.
- Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*. 2008;336:2-3.
- Van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Fransen GAJ, et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H<sub>2</sub>-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:215-25.
- Van der Velden AW, de Wit NJ, Quartero AO, Grobbee DE, Numans ME. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial. *Digestion*. 2010;81:43-52.
- Schoenfeld AJ, Grady D. Adverse effects associated with proton pump inhibitors. *JAMA Intern Med*. 2016;176:172-4.
- Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013;310:2435-42.
- Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med*. 2016;176:238-46.
- Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73:410-6.