

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/306172815>

Proton pump inhibitors: Not as safe as they seem

Article in *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* · January 2016

CITATIONS
2

READS
112

4 authors, including:



[Noortje Van Herwaarden](#)
Sint Maartenskliniek

25 PUBLICATIONS 299 CITATIONS

SEE PROFILE

Protonpompremmers: niet zo veilig als ze lijken

Noortje van Herwaarden, Jacqueline M. Bos, Bart Veldman en C. (Kees) Kramers

+ GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160: D338, D49 en D382

Protonpompremmers (PPI's) zijn wereldwijd een van de meest gebruikte medicijnen. Een deel van de patiënten gebruikt ze echter zonder goede indicatie.

Hoewel PPI's over het algemeen veilig zijn, komen er steeds meer signalen over potentieel ernstige bijwerkingen.

In dit artikel geven we een overzicht van het vóórkomen van de volgende bijwerkingen: gastro-enteritis, luchtweginfecties, hypomagnesiëmie, nierfunctiestoornissen, vitamine B₁₂- en ijzerdeficiëntie, dementie, osteoporose en fracturen.

Het is belangrijk PPI's alleen voor te schrijven als hier een goede indicatie voor is. Bij patiënten die langdurig een PPI gebruiken moet periodiek gecontroleerd worden of zo'n indicatie er nog steeds is.

Bij het optreden van bovengenoemde bijwerkingen is het aan te raden PPI's als mogelijke oorzaak te overwegen.

Een 80-jarige vrouw heeft heupartrose, waarvoor ze pijnstilling krijgt in de vorm van paracetamol en naproxen en daarnaast pantoprazol. Ze komt in aanmerking voor een heupprothese. De operatie verloopt voorspoedig en na enkele weken kunnen de paracetamol en naproxen worden gestaakt. De huisarts bespreekt met patiënte echter niet de mogelijkheid te stoppen met de pantoprazol en daarom blijft ze dit middel gebruiken. Na een half jaar wordt ze opgenomen op de afdeling Interne Geneeskunde vanwege acute diarree. In de feces wordt *Clostridium difficile* gevonden. Is er een verband tussen de darminfectie en het gebruik van pantoprazol?

Protonpompremmers (PPI's), zoals pantoprazol, worden veelvuldig voorgeschreven en in een lagere dosis zijn ze nu ook zonder recept verkrijgbaar. Wereldwijd gaat het om een van de meest gebruikte medicijnen; in 2014 waren er in Nederland meer dan 1,9 miljoen gebruikers.¹ Er is een aantal indicaties waarvoor PPI's effectief zijn gebleken, zoals gastro-oesofageale refluxziekte en peptische ulcera (tabel 1). Daarnaast worden PPI's ingezet ter preventie van maagcomplicaties bij bepaalde groepen patiënten die NSAID's of een lage dosering acetylsalicylzuur gebruiken (tabel 2). Naast gebruik op indicatie is er sprake van onterecht gebruik, zoals ook in de casus aan het begin van dit arti-

Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen.

Afd. Interne Geneeskunde: dr. N. van Herwaarden, aios reumatologie en aios klinische farmacologie;

dr. B. Veldman, internist-nefroloog.

Afd. Klinische Farmacie: drs. J.M. Bos, ziekenhuisapotheker;

dr. C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog (tevens:

Radboudumc, afd. Farmacologie-Toxicologie en afd. Interne Geneeskunde, Nijmegen).

Contactpersoon: dr. N. van Herwaarden

(n.vanherwaarden@cwz.nl).

TABEL 1 Geregistreerde indicaties voor behandeling met protonpompremmer***indicatie**

ulcus ventriculi en ulcus duodeni of een recidief hiervan
 ulcus jejuni pepticum
 gastro-oesofageale refluxziekte
 refluxoesofagitis
 Barrett-oesofagus
 Zollinger-Ellison-syndroom

* Bron: *Farmacotherapeutisch Kompas*.

kel. Patiënten krijgen een PPI zonder een duidelijke indicatie, de indicatie is niet goed onderbouwd, bijvoorbeeld bij monotherapie met prednison of acenocoumarol, of de PPI wordt voorgeschreven wanneer gebruik ervan niet langer meer geïndiceerd is. Een van de redenen voor dit laatste fenomeen is het 'rebound'-effect. Dit houdt in dat sommige patiënten – al dan niet tijdelijk – meer maagklachten ontwikkelen na het staken van een PPI. Onterecht gebruik van PPI's leidt tot excessief gebruik ervan.² Is dit een probleem? Over het algemeen zijn PPI's veilige en inmiddels goedkope geneesmiddelen. Bijwerkingen komen niet vaak voor en betreffen met name geringe klachten, zoals diarree, misselijkheid, braken, buik- en hoofdpijn.³ Er zijn echter steeds meer signalen over ernstigere nadelige effecten van deze geneesmiddelen. Hoewel veel van deze bijwerkingen zeldzaam zijn, zullen ze zich toch geregeld voordoen vanwege het grote aantal mensen dat PPI's gebruikt. Dokters en patiënten zijn soms niet op de hoogte van de potentiële bijwerkingen.⁴ Hierdoor kan een verkeerde inschatting van de balans tussen de voor- en nadelen worden gemaakt; het motto 'baat het niet, dan schaadt het niet' gaat dan ook niet altijd op.

In dit artikel geven we een overzicht van het beschikbare bewijs voor een aantal veelbeschreven potentieel ernstige bijwerkingen van PPI's.

SELECTIE VAN RELEVANTE LITERATUUR

We verrichtten een systematisch literatuuronderzoek in PubMed met als zoekterm 'proton pump inhibitors' in combinatie met de volgende termen: 'gastroenteritis', 'pneumonia', 'adverse effects', 'kidney', 'kidney failure', 'dementia', 'magnesium', 'vitamin B₁₂', 'iron', 'osteoporosis' en 'fractures'. De complete zoekstrategie staat in het supplement op www.ntvg.nl/D487.

Gezien de brede vraagstelling en het grote aantal subonderwerpen kozen we ervoor een selectie te maken van de

beschikbare literatuur. We selecteerden de artikelen die het recentst waren, het hoogst beschikbare niveau van bewijs per onderwerp bevatten en gepubliceerd waren in tijdschriften met een hoge impactfactor.

INFECTIES

De aanwezigheid van maagzuur is een belangrijk beschermingsmechanisme tegen pathogenen die het lichaam binnenkomen via de orale route. PPI's zorgen voor een stijging van de pH van de maag en hierdoor wordt dit beschermingsmechanisme mogelijk ondermijnd.

GASTRO-ENTERITIS

Zuurremmers zouden een verhoogd risico kunnen geven op gastro-enteritis doordat maagpathogenen, zoals *Salmonella* en *Clostridium*, beter overleven bij een hogere pH en zo een infectie kunnen veroorzaken.⁵

In 2014 kwam het RIVM met een nieuwsbericht naar buiten naar aanleiding van een ecologische studie waarin een verband werd gevonden tussen PPI-gebruik en *Campylobacter*-infecties.⁶ In ecologisch onderzoek is de onderzoekseenheid een groep personen, bijvoorbeeld mensen die in een bepaalde regio wonen of die bij een bepaald bedrijf werken.

In een meta-analyse van 6 observationele studies naar onder andere *Salmonella*- en *Campylobacter*-infecties was de oddsratio (OR) 3,33 (95%-BI: 1,84-6,02).⁷ In dezelfde meta-analyse vond men bij het poolen van de resultaten van 12 observationele studies een relatie tussen een *C. difficile*-infectie en PPI-gebruik (OR: 1,96; 95%-BI: 1,28-3,00); er was echter een grote heterogeniteit tussen de studies.⁷

De onderzoekers van een recente Nederlandse cohortstudie vonden ook een verband tussen PPI-gebruik en bacteriële gastro-enteritis, hoewel het risico lager was dan eerder was aangenomen. De OR na correctie voor gemeten confounders was 1,94 (95%-BI: 1,15-3,25).⁸

Er lijkt dus een licht verhoogd risico op gastro-enteritis bij PPI-gebruikers.

LUCHTWEGINFECTIES

Gebruik van PPI's gaat ook gepaard met een verhoogd risico op luchtweginfecties. Het veronderstelde mechanisme hierachter is kolonisatie van het bovenste deel van het maag-darmkanaal, waardoor risico op microaspiratie en translocatie naar de luchtwegen bestaat.

Uit een recente systematische review en meta-analyse van 26 studies blijkt dat PPI-gebruik gerelateerd is aan een verhoogd risico op community-acquired pneumonie (relatief risico (RR): 1,49; 95%-BI: 1,16-1,92).⁹ Dit risico is het hoogst in de eerste maand nadat patiënten beginnen met de PPI en is onafhankelijk van hun leeftijd of de

TABEL 2 Indicaties voor protonpompremmer als profylaxe tegen gastro-intestinale complicaties***indicatie****gebruik van NSAID**

zeker geïndiceerd bij
 ulcus of complicatie daarvan in voorgeschiedenis
 leeftijd boven de 70 jaar
 (onbehandelde *Helicobacter pylori*-infectie in het kader van ulcuslijden)
 overwogen bij
 leeftijd 60-70 jaar en daarbij:
 hoge NSAID-dosering
 gelijktijdig gebruik van ander geneesmiddel dat risico op gastro-intestinale complicaties vergroot (OAC, acetylsalicylzuur, clopidogrel, oraal glucocorticoid, SSRI, spironolacton)
 ernstige comorbiditeit, zoals invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes mellitus

gebruik van lage dosering acetylsalicylzuur als trombocytenaggregatieremmer

leeftijd 60 jaar of ouder en peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in voorgeschiedenis
 leeftijd 70 jaar of ouder en gelijktijdig gebruik van ander geneesmiddel dat risico op gastro-intestinale complicaties vergroot (OAC, NSAID, oraal glucocorticoid, SSRI, spironolacton)
 leeftijd 80 jaar of ouder

OAC = oraal anticonceptivum.

* Bronnen: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2003.
 Rapport HARM-Wrestling. Een voorstel van de Expertgroep Medicatieveiligheid m.b.t. concrete interventies die de extramurale medicatieveiligheid op korte termijn kunnen verbeteren. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2009.

dosering van de PPI.

Er zijn echter ook onderzoekers die dit verband niet zagen. In een recente patiënt-controlestudie bij patiënten met COPD bijvoorbeeld was er geen hoger risico op pneumonie bij PPI-gebruikers vergeleken met niet-gebruikers.¹⁰ Een andere studie toont geen hoger risico op community-acquired luchtweginfecties bij gebruik van esomeprazol vergeleken met placebo.¹¹

HYPOMAGNESIËMIE

Hypomagnesiëmie is een regelmatig beschreven bijwerking van PPI's. Het ontstaansmechanisme is niet compleet opgehelderd, maar mogelijk speelt een verminderde

absorptie van magnesium bij PPI-gebruik een rol. Er is een groot aantal patiëntbeschrijvingen en patiëntseries in de literatuur,¹² waaronder een publicatie over 3 casussen in het *NTvG* in 2009.¹³

Een meta-analyse uit 2014 toont een verhoogd risico op hypomagnesiëmie bij PPI-gebruik met een OR van 1,78 (95%-BI: 1,08-2,92); in deze analyse was de heterogeniteit tussen de onderzoeken wel groot.¹⁴ Ook in een recent Nederlands prospectief cohortonderzoek was er een verhoogd risico op hypomagnesiëmie bij PPI-gebruik (OR: 2,00; 95%-BI: 1,36-2,93).¹⁵

De tijd tussen het begin van het PPI-gebruik en het ontstaan van hypomagnesiëmie is variabel, van enkele dagen tot jaren; deze bijwerking lijkt met name op te treden bij langdurig gebruik.^{12,15} Ook de mate van de hypomagnesiëmie wisselt, van asymptomatisch tot ernstig. De eerdergenoemde patiëntbeschrijvingen noemen onder andere spierkrampen, insulten en zelfs hartritme stoornissen.¹² Meestal normaliseerde de serummagnesiumwaarde snel na het staken van de PPI.

De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft voorgesteld de magnesiumconcentratie periodiek te controleren bij patiënten die een PPI langdurig gebruiken.¹⁶ De vraag is echter of dit zinvol is. Mogelijk is herhaalde bepaling wel nuttig bij een subgroep van patiënten met additionele risicofactoren voor het ontwikkelen van hypomagnesiëmie, zoals gebruik van diuretica.^{15,17} Maar omdat de incidentie laag is en het moment dat deze bijwerking optreedt onvoorspelbaar is, is het onwaarschijnlijk dat periodieke controle symptomatische hypomagnesiëmie had kunnen voorkomen bij de beschreven patiënten.

NIERFUNCTIESTOORNISSEN

PPI-gebruik wordt tevens gerelateerd aan nierfunctiestoornissen. Over acute tubulo-interstitiële nefritis (TIN) is het meest bekend. Daarnaast zijn recent resultaten verschenen over chronische nierziekte bij PPI-gebruikers.

ACUTE TUBULO-INTERSTITIËLE NEFRITIS

Bij acute TIN is sprake van immuungemedieerde nier schade. Er zijn verschillende oorzaken voor het ontstaan van deze aandoening, waarvan een medicamenteuze oorzaak de belangrijkste is. Maar het onderliggende mechanisme is niet precies opgehelderd.

Naast bekende medicamenteuze oorzaken van acute TIN, zoals antibiotica en NSAID's, zijn PPI's beschreven als mogelijke oorzaak. Het bewijs voor deze relatie is beperkt tot meerdere patiëntbeschrijvingen.^{18,19} Daarnaast zijn er enkele observationele studies die een relatie leggen tussen PPI-gebruik en acute TIN (hazardratio (HR): 3,00; 95%-BI: 1,47-6,14).²⁰

De tijd tussen het begin van het PPI-gebruik en de ont-

TABEL 3 Samenvatting van potentiële bijwerkingen van protonpompremmers

bijwerking	potentieel mechanisme*	tijd tot ontstaan	achtergrond risico gezonde populatie†	risico bij PPI-gebruik‡	globaal NNH
gastro-enteritis (<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> of <i>Clostridium</i>)	plausibel	onbekend	incidentie: < 0,1%	OR: 1,94-3,33	600-1000
luchtweginfecties	plausibel	hoogste risico in eerste maand	incidentie: 1%	RR: 1,49	200
hypomagnesiëmie	plausibel	enkele dagen tot jaren	prevalentie: < 1%	OR: 1,78-2,00¶	> 100
acute interstitiële nefritis	onbekend	dagen tot maanden	incidentie: < 0,1%	HR: 3,00	> 500
chronische nierziekte	onbekend	onbekend	incidentie: 1%	HR: 1,50	200
vitamine B ₁₂ -deficiëntie	plausibel	jaren bij chronisch gebruik	prevalentie: 10-20%	OR: 1,65	8-16
ijzerdeficiëntie	plausibel	onbekend	prevalentie: 1-5%	alleen casuïstiek	onbekend
dementie	onbekend of plausibel	met name bij langdurig gebruik	incidentie: 0,5-1%	HR: 1,44	250-500
osteoporose met fracturen**	onbekend of plausibel	zowel bij gebruik korter als langer dan 1 jaar	incidentie: 1-5%	RR: 1,26	60-300

PPI = protonpompremer; NNH = 'number needed to harm'.

* Voor een beschrijving van het potentiële biologische mechanisme achter elke bijwerking, zie tekst.

† Geschatte globale incidentie (bijwerkingen per 100 patiëntjaren) of prevalentie (percentage mensen) bij mensen van middelbare leeftijd in Nederland, op basis van gegevens van het Nationaal Kompas Volksgezondheid, RIVM en cohortstudies.

‡ Relatief risico (RR) is de kans op een bepaalde uitkomst in de behandelde groep gedeeld door de kans in de niet-behandelde groep. Oddsratio (OR) is de kans dat een gebeurtenis plaatsvindt gedeeld door de kans dat deze niet plaatsvindt ('odds') in de behandelde groep, gedeeld door de odds in de niet-behandelde groep. Bij een lage incidentie of prevalentie is de OR vergelijkbaar met de RR. Hazardratio (HR) is verhouding tussen 2 'hazard rates', te interpreteren als een relatief risico over een bepaalde tijd. Als het event even snel optreedt in beide groepen is het gelijk aan RR.

|| De OR voor gastro-enteritis op basis van een *C. difficile*-infectie is 1,96.

¶ Hoger risico op hypomagnesiëmie bij langduriger gebruik.

** Fractuur van bijvoorbeeld heup of wervel.

wikkeling van TIN varieert van dagen tot maanden. Hoewel de nierfunctie bij de meeste patiënten normaliseert na het staken van het medicament dat de TIN veroorzaakte, lijkt er wel een verhoogd risico op het ontstaan van chronische nierschade.¹⁸

CHRONISCHE NIERFUNCTIESTOORNISSEN

Recent verschenen de resultaten van een groot prospectief cohortonderzoek, dat ruim 10 jaar duurde.²¹ Hierin werd gekeken naar de relatie tussen het gebruik van PPI's en chronische nierziekte. Dit onderzoek laat zien dat PPI-gebruikers een verhoogd risico hebben op het ontstaan van chronische nierziekte, die was gedefinieerd met diagnostische codes bij ontslag of bij overlijden of met een duurzame geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 60 ml/min per 1,73 m²; de gecorrigeerde HR was 1,50 (95%-BI: 1,14-1,96).²¹ Het geschatte absolute risico op een chronische nierziekte na 10 jaar was 11,8% voor de groep PPI-gebruikers en 8,5% voor de groep niet-gebruikers; in het replicatiecohort was dit 15,6% voor gebruikers en 13,9% voor niet-gebruikers.²¹ Het risico was groter bij een hogere PPI-dosering.

VITAMINE B₁₂- EN IJZERDEFICIËNTIE

PPI's dragen mogelijk bij aan deficiëntie van vitamine B₁₂ en ijzer, doordat maagzuur een rol speelt bij het absorptieproces van beide stoffen.

Vitamine B₁₂-deficiëntie komt frequent voor bij oudere mensen en is gerelateerd aan anemie, cognitieve achteruitgang en neurologische schade. Een scala aan observationele studies rapporteert een verband tussen langdurig PPI-gebruik en vitamine B₁₂-deficiëntie. In een groot patiënt-controleonderzoek in de Verenigde Staten werd het gebruik van zuurremmers bij patiënten met vitamine B₁₂-deficiëntie vergeleken met dat bij patiënten zonder deze deficiëntie.²² Patiënten die minimaal 2 jaar een PPI gebruiken hebben een verhoogd risico op vitamine B₁₂-deficiëntie (OR: 1,65; 95%-BI: 1,58-1,73).

Er is maar een klein aantal patiënten beschreven die een ijzergebreksanemie ontwikkelden nadat ze een PPI gingen gebruiken.²³ Na het staken van de PPI verdween de anemie. Interessant genoeg laat een klein cohortonderzoek zien dat dit effect ook therapeutisch gebruikt kan worden, namelijk om het aantal flebotomieën te verlagen bij patiënten met hereditaire hemochromatose.²⁴

DEMENTIE

Mogelijk hebben PPI's ook invloed op de cognitie door hun effect op vitamine B₁₂, zoals hierboven beschreven. Een andere hypothese is dat PPI's een direct effect hebben op de ophoping van amyloïd in het brein.²⁵

Een Duits cohortonderzoek met meer dan 70.000 patiënten van 75 jaar of ouder, van wie bijna 3000 een PPI gebruikten, laat een hoger risico zien op dementie bij PPI-gebruikers vergeleken met patiënten die geen PPI gebruiken (HR: 1,44; 95%-BI: 1,36-1,52).²⁵

OSTEOPOROSE EN FRACTUREN

Over de relatie tussen PPI-gebruik en osteoporose en fracturen zijn tegenstrijdige resultaten gepubliceerd. Het onderliggende mechanisme is onbekend, maar hier zijn wel verschillende theorieën over, waaronder een verminderde absorptie van calcium. De CBO-richtlijn 'Osteoporose en fractuurpreventie' uit 2011 concludeert het volgende over de relatie tussen PPI's en het risico op fracturen: 'Het op observationeel onderzoek gebaseerde bewijs voor PPI's, als fractuurinducerend medicament, is zeer laag omdat het verband ook kan samenhangen met ziekten waarvoor PPI's worden voorgeschreven.'²⁶

Een recente meta-analyse, waarin een aantal nieuwe studies werd meegenomen, toont een licht verhoogd risico op fracturen bij PPI-gebruik (RR: 1,26; 95%-BI: 1,16-1,36).²⁷ Er werd geen relatie gevonden tussen de duur van het gebruik en het risico op fracturen.

OVERIGE BIJWERKINGEN

Naast de genoemde nadelige effecten hebben PPI's mogelijk een carcinogeen effect op de maag en darmen. Hypergastrinemie wordt als een van de mogelijke oorzakelijke mechanismen genoemd, maar hier is onvoldoende bewijs voor gevonden.²⁸

Tevens is er een groot scala aan casussen van potentiële idiosyncratische bijwerkingen van PPI's, zoals trombopenie, dermatomyositis, elektrolytstoornissen, hepatitis, huidvasculitis en andere -reacties.

TOT SLOT

Over het algemeen zijn protonpompremmers veilige middelen. Bij de juiste indicatie lijken de voordelen ruim op te wegen tegen de nadelen. In tabel 3 staat een samenvatting van de mogelijke bijwerkingen van PPI's. Het merendeel van deze bijwerkingen is zeldzaam; het achtergrondrisico bij de gezonde populatie is laag. Ook zijn de relaties tussen PPI-gebruik en de betreffende bijwerking zwak; er is een laag relatief risico. Bij een juiste indicatie zijn de

- **Protonpompremmers (PPI's) worden veelvuldig voorgeschreven, maar een deel van de patiënten gebruikt ze zonder goede indicatie.**
- **Over het algemeen zijn PPI's veilig, maar er zijn steeds meer signalen over potentieel ernstige bijwerkingen.**
- **PPI-gebruik is onder andere geassocieerd met het optreden van gastro-enteritis, luchtweginfecties, hypomagnesiëmie, nierfunctiestoornissen, vitamine B₁₂- en ijzerdeficiëntie, dementie, osteoporose en fracturen.**
- **PPI's moeten alleen worden voorgeschreven als hier een goede indicatie voor is.**
- **Bij langdurig PPI-gebruik zou periodiek moeten worden gecontroleerd of dit nog steeds geïndiceerd is.**

'numbers needed to treat' daarom vaak veel kleiner en gunstiger dan de 'numbers needed to harm'.

Bovendien is causaliteit van PPI-gebruik bij deze relaties deels onzeker, omdat ze gebaseerd zijn op observationele studies. Dit betekent dat er een risico is op allerlei vormen van vertekening, zoals 'confounding by indication' en informatiebias; bij de laatste vorm gaat het met name om herinneringsbias ('recall bias'). Bij dit soort zeldzamere bijwerkingen is het uitvoeren van gerandomiseerde en geblindeerde trials echter niet goed mogelijk. Toch vormen een aantal bijwerkingen waarschijnlijk een reëel gezondheidsrisico gezien de veelal plausibele mechanismen voor het ontstaan ervan, de tijdsrelatie met start van het medicijn en de duur van het gebruik, de soms aanwezige dosis-effectrelatie en de grote aantallen patiënten in de onderzoeken met daardoor een grote precisie.

Wij verwachten dat het voorschrijven en het gebruiken van PPI's buiten de indicatiegebieden leiden tot vermijdbare bijwerkingen en extra kosten. Voordat een PPI wordt voorgeschreven is het daarom goed na te gaan of hier een goede indicatie voor is. Bij patiënten die een PPI gebruiken zou periodiek moeten worden gecontroleerd of dit nog steeds geïndiceerd is. Ook moet worden bekeken of niet kan worden volstaan met een lagere dosering of dat de patiënt de PPI alleen indien nodig gebruikt, of dat deze behandeling zelfs kan worden gestopt.²⁹ Daarnaast adviseren we bij het optreden van een of meer van de problemen die in tabel 3 staan de medicijnlijst van de patiënt te controleren. Als hier een PPI op staat, moet dit als mogelijke oorzaak worden overwogen.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 22 juni 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2016;160:D487

> KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D487

LITERATUUR

- 1 GIPdatabank. www.gipdatabank.nl, geraadpleegd op 2 april 2016.
- 2 Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*. 2008;336:2-3.
- 3 Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50:366-72.
- 4 Cullen G, Kelly E, Murray FE. Patients' knowledge of adverse reactions to current medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62:232-6.
- 5 Tennant SM, Hartland EL, Phumoonna T, et al. Influence of gastric acid on susceptibility to infection with ingested bacterial pathogens. *Infect Immun*. 2008;76:639-45.
- 6 Bouwknegt M, van Pelt W, Kubbinga ME, Weda M, Havelaar AH. Potential association between the recent increase in campylobacteriosis incidence in the Netherlands and proton-pump inhibitor use – an ecological study. *Euro Surveill*. 2014;19:20873.
- 7 Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2047-56.
- 8 Hassing RJ, Verbon A, de Visser H, Hofman A, Stricker BH. Proton pump inhibitors and gastroenteritis. *Eur J Epidemiol*. 10 maart 2016 (epub).
- 9 Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2015;10:e0128004.
- 10 Lee SW, Lin CH, Lien HC, Lee TY, Yeh HZ, Chang CS. Proton Pump Inhibitors Did Not Increase Risk of Pneumonia in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Med Res*. 2015;7:880-3.
- 11 Estborn L, Joelson S. Frequency and time to onset of community-acquired respiratory tract infections in patients receiving esomeprazole: a retrospective analysis of patient-level data in placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:607-13.
- 12 Hess MW, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, Drenth JPH. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:405-13.
- 13 Doornbeek J, Bijlsma R, Brouwer RML. Een onbekende, maar potentieel ernstige bijwerking van protonpompremmers: hypomagnesiëmie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009;153:A711.
- 14 Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2014;9:e112558.
- 15 Kieboom BCT, Kieft-de Jong JC, Eijgelsheim M, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:775-82.
- 16 Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). FDA Drug Safety Communication 2 maart 2016.
- 17 Begley J, Smith T, Barnett K, et al. Proton pump inhibitor associated hypomagnesaemia – a cause for concern? *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:753-8.
- 18 De Waal YRP, Ixkes MCJ, Steenberg E, Dofferhoff ASM. Medicamenteuze tubulo-interstitiële nefritis. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2011;155:A3665.
- 19 Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:545-53.
- 20 Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open*. 2015;3:E166-71.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 Hashimoto R, Matsuda T, Chonan A. Iron-deficiency anemia caused by a proton pump inhibitor. *Intern Med*. 2014;53:2297-9.
- 24 Van Aerts RMM, van Deursen CT, Koek GH, van Deursen CThBM, Koek GH. Proton pump inhibitors reduce the frequency of phlebotomy in patients with hereditary hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:147-52.
- 25 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.
- 26 CBO-richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie, derde herziening. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie; 2011.
- 27 Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;27:339-47.
- 28 Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD010623.
- 29 Numans ME, De Wit NJ, Dirven JAM, Heemstra-Borst CG, Hurenkamp GJB, Scheele ME, et al. NHG-Standaard Maagklachten (Derde herziening). *Huisarts Wet*. 2013;56:26-35.