

## Corrigeren voor bepaalde vormen van bias is belangrijk : het voorbeeld van mortaliteit door protonpompinhibitoren

### Kernboodschap

- Een nieuwe publicatie, verschenen in *Gastroenterology*<sup>4</sup> en gebaseerd op twee observationele studies, **toont geen verband tussen de inname van protonpompinhibitoren (PPI's) en verhoogde globale sterfte**. Deze resultaten werden bekomen na correctie voor een specifieke vorm van bias ("protopathische bias", zie verder voor de definitie). In eerdere observationele studies - die wél een verhoogde globale sterfte door PPI's vonden - werd niet gecorrigeerd voor deze bias.
- Deze studie bevestigt daarentegen een **verband tussen inname van PPI's en renale sterfte**.
- **PPI's hebben een plaats in meerdere indicaties. Het is belangrijk na te gaan of er een ernstige onderliggende aandoening** (ter hoogte van de maag of ander orgaan) **aanwezig is. Langdurig** gebruik moet **vermeden** worden [zie Repertorium 3.1. en e-learning "Langdurig PPI-gebruik"].

### Waarom is deze studie belangrijk?

- In de Folia van mei 2022 vestigden we de aandacht op verschillende publicaties die een verhoogde globale sterfte door PPI's suggereerden. Volgens observationele studies zou er een verband kunnen zijn tussen inname van PPI's en verhoogde globale sterfte, cardiovasculaire of renale sterfte of sterfte door kankers van de bovenste gastro-intestinale tractus.
- Observationele studies laten evenwel niet toe een causaal verband te bewijzen, onder meer omdat geen rekening wordt gehouden met sommige vormen van bias. De studie die hier wordt besproken is interessant omdat de resultaten worden **gecorrigeerd voor eventuele "protopathische bias"**.
- Protopathische bias wordt door Minerva als volgt gedefinieerd: "*Een protopathische bias is een bias in epidemiologische studies waarbij de pathologie of het bestudeerde effect de veronderstelde blootstelling voorafgaat, waardoor men ten onrechte denkt dat dit de causale factor van de pathologie is.*" In het geval van de PPI's gaat het bijvoorbeeld om de inname omwille van "maagklachten" die later symptomen van cardiale ischemie bleken te zijn en tot het overlijden van de patiënt hebben geleid. Het overlijden werd in dit geval niet veroorzaakt door de PPI, maar door de ziekte die reeds aanwezig was (maar nog niet gediagnosticeerd) op ogenblik van starten van de PPI. Indien de studie geen rekening zou houden met deze bias, dan zou de verhoogde sterfte ten onrechte in verband worden gebracht met de PPI.

### Opzet van de studie

- Deze studie includeerde de gegevens van deelnemers aan twee prospectieve, nog steeds lopende, observationele studies bij Amerikaanse gezondheidswerkers: de *Nurses' Health Study* (NHS) en de *Health Professionals Follow-up Study* (HPFS).
- Ongeveer 50 000 vrouwen en 22 000 mannen (gemiddelde leeftijd 68-69 jaar) werden geïncludeerd. Werden uitgesloten: personen die vroeger PPI's hadden genomen en personen met antecedenten van aandoeningen van de bovenste gastro-intestinale tractus zoals gastro-oesofageale reflux, Barrett-oesofagus, ulcus pepticum of gastro-intestinale bloeding.
- De gegevens uit deze twee cohortstudies van de periode 2004 - 2018 werden verzameld. In deze periode van 14 jaar ontvingen de deelnemers om de twee jaar een vragenlijst, met onder meer de vraag naar regelmatig gebruik van een PPI of een H<sub>2</sub>-antagonist.
- Om te corrigeren voor protopathische bias vergeleken de onderzoekers de blootstelling aan een PPI met de mortaliteit vanaf respectievelijk 2, 4 en 6 jaar na de blootstelling.
- De eindpunten waren globale sterfte (dus door eender welke oorzaak) en mortaliteit door volgende oorzaken: cardiovasculair, respiratoir, digestief, renaal, neurologisch, infectieus of door kanker (longkanker, kanker ter hoogte van bovenste gastro-intestinale tractus, colorectale kanker, non-Hodgkin lymfoom, borstkanker, ovariumkanker).

### Resultaten in het kort

- De eerste resultaten werden verkregen na correctie voor volgende vormen van bias: etniciteit, rookgedrag, BMI, mate van fysieke activiteit, nutritionele score, alcoholgebruik, regelmatig NSAID-gebruik, antecedenten van inname van H<sub>2</sub>-antagonisten, kanker, myocardinfarct, CVA, hypertensie, type 2-diabetes, hypercholesterolemie, gastro-oesofageale reflux, Barrett-oesofagus, ulcus pepticum, gastro-intestinale bloeding en COPD. **Zonder correctie voor protopathische bias** vond de studie **meer overlijdens bij PPI-gebruikers** dan bij niet-gebruikers: meer overlijdens door eender welke oorzaak, alsook door kanker en door cardiovasculaire, respiratoire, renale of digestieve aandoeningen. Er was daarentegen geen verband met overlijdens door neurologische of infectieuze aandoeningen.
- Wanneer **daarenboven gecorrigeerd** werd voor **protopathische bias**, vonden de onderzoekers **geen** statistisch significant **verband** meer **tussen PPI-gebruik en globale sterfte of sterfte door een specifieke oorzaak, tenzij** voor **renale sterfte**: er was een **tweemaal hoger risico van renale sterfte** bij PPI-gebruikers dan niet-gebruikers (voor een tijdsperiode van 6 jaar: HR 2,45; 95%-BI van 1,59 tot 3,78).

### Beperkingen van de studie

- De belangrijkste beperkingen van de studie zijn, volgens de auteurs: het gebrek aan informatie over de dosering en behandelingschema van de PPI's, het feit dat voor bepaalde aandoeningen het aantal events bij PPI-gebruikers gering was, het feit dat het niet mogelijk was te corrigeren voor specifieke medische aandoeningen en het feit dat de geïncludeerde populatie gezondheidswerkers zijn van vooral Kaukasische oorsprong.

### Commentaar van het BCFI

- Door te **corrigeren voor protopathische bias** suggereert deze studie dat PPI's **niet geassocieerd zijn met verhoogde globale sterfte** (behalve met renale sterfte). Misschien was de geobserveerde oversterfte in voorgaande studies het gevolg van het feit dat patiënten PPI's gekregen hebben voor klachten die symptomen waren van een ernstige, bestaande aandoening. De hier besproken studie herinnert er aan dat resultaten van observationele studies altijd voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd.
- De resultaten van deze studie zijn bemoedigend, maar ook deze resultaten laten geen definitieve conclusie toe over de vraag of PPI's de globale sterfte verhogen.
- De studie bevestigt daarentegen dat PPI's **mogelijk geassocieerd zijn met een verhoogde renale sterfte**, zoals reeds vermeld in de Folia van mei 2022.
- De conclusie in de Folia van mei 2022 blijft correct: **PPI's zijn nuttig en noodzakelijk** bij onderbouwde **indicaties**, met een **beperkte behandelingsduur**. Hun **langdurig gebruik is te vermijden**, en men moet alert zijn, in het bijzonder voor het **renale risico** et voor eventuele **alarmsignalen** die kunnen wijzen op een ernstiger aandoening. Het is nuttig om bij de start van de PPI samen met de patiënt een stopdatum af te spreken, hem of haar te informeren over het **risico van rebound reflux** wanneer de behandeling te plots wordt gestopt, en strategieën te voorzien om de rebound-symptomen te beperken wanneer deze zouden optreden (zie ook e-learning "Langdurig PPI-gebruik" en Repertorium 3.1.).

### Bronnen

1 Lo CH et al. Association of Proton Pump Inhibitor Use With All-Cause and Cause-Specific Mortality. *Gastroenterology*. 2022 Oct;163(4):852-861.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2022.06.067. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35788344; PMCID: PMC9509450.

### **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.