

Protonpompremmer bij zuigelingen baat niet en schaadt mogelijk wel

Maaïke Blessing, Walter Balemans

Reflux bij zuigelingen is een fysiologisch verschijnsel dat soms gepaard gaat met huilen of onrust. Protonpompremmers (PPI's) helpen daar niet tegen, terwijl er wel aanwijzingen zijn dat ze schadelijk zijn. Uit 2 recente artikelen blijkt dat zuigelingen een significant verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van astma en een voedselallergie bij het gebruik van een PPI.

In 2017 werd in dit tijdschrift beschreven dat een protonpompremmer (PPI) bij reflux niet zorgt voor een afname van huilen of onrust.¹ Wel is er redelijk bewijs dat het refluaat minder zuur wordt.^{2,3} De richtlijn Reflux bij kinderen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) adviseert om voor een periode van 4-8 weken een PPI te proberen bij ernstige persisterende klachten wanneer andere interventies (houdingsadviezen, indikken van de voeding en een proefbehandeling met een eiwithydrolysaat) niet helpen.⁴ De NHG-Standaard Zwangerschap en kraamperiode raadt aan om terughoudend te zijn met het voorschrijven van een PPI.⁵ Toch gebruikte in 2021 nog steeds 1,5% van de zuigelingen in Nederland een PPI.^{5,6}

De afgelopen jaren zijn er steeds meer aanwijzingen dat PPI-gebruik bij zuigelingen nadelen kan hebben. De gedachte is dat PPI een verandering van het microbioom veroorzaakt, die ervoor zou zorgen dat de kinderen op latere leeftijd astma ontwikkelen.⁷

Vanwege het gebrek aan effectiviteit en de mogelijke nadelen hebben we geprobeerd een antwoord te vinden op de volgende onderzoeksvraag: hebben zuigelingen die een protonpompremmer gebruiken vergeleken met zuigelingen die dat niet doen een verhoogd risico op een atopische ontwikkeling?

METHODE

In mei 2022 doorzochten we PubMed met de volgende zoektermen en synoniemen: 'Protonpomp inhibitor', 'infant' en 'hypersensitivity or allergies'. Dit leverde 410 artikelen op, waarvan er na screening 2 bruikbaar waren voor het beantwoorden van onze vraag. Het eerste artikel kijkt naar het risico op het ontwikkelen van astma en het tweede artikel onderzoekt de ontwikkeling van astma en (voedsel)allergieën in relatie tot PPI-gebruik.^{8,9}

RESULTATEN

Wang et al. deden een landelijk cohortonderzoek in Zweden en includeerden kinderen van 0 tot en met 18 jaar.⁸ De mediane follow-upduur was 3 jaar. De patiënten werden via een propensity-score gematcht. Zo'n score probeert de best



Foto: Shutterstock

Behandeling met zuurremmers bij reflux vermindert huilen en onrust niet.

passende match te vinden tussen een PPI-gebruiker en een niet-PPI-gebruiker. De beste match werd gemaakt op basis van leeftijd, sociale en demografische karakteristieken, en comorbiditeit.

De auteurs excludeerden kinderen die reeds de diagnose astma of een andere longziekte hadden. Ze includeerden 80.870 kinderen die een PPI voorgeschreven kregen en matchten deze met een even grote groep controlepatiënten. Als uitkomstmaat gebruikten ze de diagnose astma of 2 keer een voorschrift van astmagerelateerde medicatie. Ze deden een subgroepanalyse in de groep van 3205 paren van kinderen onder de 6 maanden oud. Ze berekenden de hazardratio (HR) voor het ontwikkelen van astma.

Het onderzoek van Mitre et al. is een retrospectief cohortonderzoek.⁹ De onderzoekers includeerden Amerikaanse kinderen, geboren tussen oktober 2001 en september 2013, van wie de ouders in militaire dienst waren. Ze keken naar kinderen die in de eerste 6 maanden van hun leven een PPI voorgeschreven hadden gekregen. Kinderen met een diagnose allergie of astma voor de leeftijd van 6 maanden excludeerden ze. In totaal zaten er 792.130 kinderen in de database, van wie

13.687 (1,9%) in de eerste 6 maanden van hun leven een PPI voorgeschreven hadden gekregen. De mediane follow-upduur was 4,6 jaar.

Astma

Wang et al. vonden een verhoogd risico op astma in de groep die een PPI gebruikte (HR 1,57; 95%-BI 1,49 tot 1,64).⁸ In de subgroepanalyse voor zuigelingen < 6 maanden zagen ze het hoogste risico op astma (HR 1,83; 95%-BI 1,65 tot 2,03). Ook het onderzoek van Mitre et al. liet een significant verband zien tussen PPI-gebruik en astma (HR 1,41; 95%-BI 1,31 tot 1,52).⁹

Allergie

Mirte et al. beschrijven ook een significant verband tussen het gebruik van een PPI en het krijgen van een voedselallergie (HR 2,59; 95%-BI 2,25 tot 3,00).⁹ Het sterkste verband vonden ze voor koemelkallergie (HR 4,43; 95%-BI 3,48 tot 5,65).

BESCHOUWING

Uit beide retrospectieve, op databases gebaseerde cohort-onderzoeken blijkt dat er een significant verband is tussen het gebruik van een PPI en het ontwikkelen van astma en voedselallergieën.

Beide onderzoeken werden geëvalueerd met de Quips en zijn van redelijke kwaliteit.¹⁰ Wel geldt voor allebei dat er een risico is op confounding en informatiebias.

Voorzichtigheid is geboden bij het trekken van conclusies uit grote cohortonderzoeken. Zo is het niet duidelijk of patiënten bij diagnose de juiste ICPC-code krijgen. Daarnaast kunnen we bij retrospectieve cohortonderzoeken geen uitspraak doen over de causaliteit, alleen over mogelijke verbanden. Het gevonden verband kunnen we bijvoorbeeld ook omkeren: koemelkallergie leidt tot refluxachtige klachten, die leiden tot het voorschrijven van PPI's bij zuigelingen.

In alle cohortonderzoeken moeten we alert zijn op selectiebias. Vanwege de propensity-score en het gebruik van landelijke data uit Zweden is de kans op bias in het onderzoek van Wang et al. echter kleiner.

Het ontstaan van een atopische ontwikkeling bij PPI-gebruik heeft mogelijk te maken met het microbioom. Een PPI tast het microbioom aan, waarbij vooral de variatie aan bacteriën minder groot wordt.¹¹ Jonge kinderen blijken een grotere kans op astma te hebben wanneer medicatiegebruik het microbioom verandert.⁷ De hypothese is dat het gebruik van PPI's een minder gevarieerd microbioom geeft en daarmee de kans op een atopische ontwikkeling vergroot.

Er zijn dus aanwijzingen dat PPI-gebruik bij zuigelingen samenhangt met een atopische ontwikkeling. Of dit verband ook echt causaal is en we PPI's daarom niet meer zouden moeten voorschrijven, is op dit moment nog onvoldoende bewezen.

CONCLUSIE

Reflux bij zuigelingen is in belangrijke mate een fysiologisch verschijnsel. Behandeling met zuurremmers geeft geen vermindering van het huilen en de onrust. Op basis van dit literatuuronderzoek adviseren we huisartsen om terughoudend te zijn met het voorschrijven van PPI's aan zuigelingen. ■

LITERATUUR

1. Elshof N, Van der Wouden H. Maagzuurremmers bij zuigelingen. *Huisarts Wet* 2017;60:249.
2. Loots C, Kritas S, Van Wijk M, McCall L, Peeters L, Lewindon P, et al. Body positioning and medical therapy for infantile gastroesophageal reflux symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:237-43.
3. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:516-54.
4. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Richtlijn Gastro-oesofageale reflux(ziekte) bij kinderen van 0-18 jaar. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, 2019.
5. NHG-werkgroep Zwangerschap en kraamperiode. NHG-Standaard Zwangerschap en kraamperiode. <https://richtlijnen.nhg.org>. Utrecht: NHG, 2012. Geraadpleegd op 7 juni 2022.
6. Gezondheidsraad. Maagzuurremmers voor zuigelingen met reflux(ziekte). Achtergronddocument bij het advies Maat houden met medisch handelen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2017.
7. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* 2015;7:307ra152.
8. Wang YH, Wintzell V, Ludvigsson JF, Svanström H, Pasternak B. Association between proton pump inhibitor use and risk of asthma in children. *JAMA Pediatr* 2021;175:394-403.
9. Mitre E, Susi A, Kropp LE, Schwartz DJ, Gorman GH, Nylund CM. Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood. *JAMA Pediatr* 2018;172:e180315.
10. Cochrane Netherlands. Beoordelingsformulieren en andere downloads. Beschikbaar via: <https://netherlands.cochrane.org/beoordelingsformulieren-en-andere-downloads>. Geraadpleegd op 14 juli 2022.
11. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut* 2016;65:740-8.

Blessing MM, Balemans WAF. Protonpompremmer bij zuigelingen baat niet en schaadt mogelijk wel. *Huisarts Wet* 2022;65:DOI:10.1007/s12445-2122-6. UMC Utrecht, Huisartsopleiding, Utrecht: M.M. Blessing, huisarts in opleiding, maaikeblessing@gmail.com. Sint Antoniusziekenhuis, afdeling Kindergeneeskunde, Nieuwegein: dr. W.A.F. Balemans, kinderarts-pulmonoloog. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit is een critically appraised topic, waarbij de auteur een evidencebased antwoord wil krijgen op een praktijkvraag.