

Protonpompremmers slecht voor nieren

Vraagstelling Protonpompremmers (PPI's) worden frequent voorgeschreven. Dit is echter niet geheel ongevaarlijk, aangezien PPI-gebruik mogelijk leidt tot chronische nierinsufficiëntie. Zorgen PPI's voor achteruitgang in de nierfunctie (Chronische Nier Schade, CNS) gedefinieerd als een glomerulaire filtratie (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m²?

Zoekstructuur We doorzochten PubMed met de zoektermen: Chronic/longterm AND renal/kidney AND insufficiency/failure in combinatie met synoniemen voor *proton pump inhibitors* en merknamen. We vonden 182 artikelen waaronder geen systematische reviews. Op basis van screening op titel en abstract vonden we drie relevante originele onderzoeken. We vonden geen relevante informatie op de website van Lareb, Farmacotherapeutisch Kompas en het Geneesmiddelenbulletin.

Resultaten Lazarus et al. beschreven twee prospectieve cohortonderzoeken.¹ In het eerste cohort (n = 10.482) werd PPI-gebruik vastgesteld door zelfrapportage en CNS gerapporteerd aan de hand van gerapporteerde diagnosecodes bij ziekenhuisopname. Bij het tweede cohort (n = 248.751) werd gebruik van een PPI of H₂-antagonist verondersteld wanneer deze was voorgeschreven en werd de aanwezigheid van CNS gecontroleerd met laboratoriumonderzoek. Met de Cox proportional hazard regression test werden hazard ratio's voor het ontstaan van chronische nierschade berekend. Er werd gecorrigeerd voor bekende risicofactoren zoals obesitas, hart- en vaatziekten, sociaal-economische status, roken en gebruik van nefrotxische medicatie. In beide cohorten was er na respectievelijk gemiddeld 13,9 en 6,2 jaar sprake van meer CNS bij PPI-gebruikers (aangepaste hazard ratio (HR) respectievelijk 1,50; 95%-BI 1,14 tot 1,96 en 1,24; 95%-BI 1,20 tot 1,28). Hieruit blijkt dat PPI-gebruikers in vergelijking tot patiënten die geen PPI gebruiken een 20-50% hoger risico hebben op het ontwikkelen van CNS. Dit verband werd niet aangetoond bij H₂-antagonisten.

Het cohortonderzoek van Xie et al. volgde het effect op de nierfunctie van PPI (n = 173.321) en H₂ antagonistengebruikers (n = 20.270) gedurende vijf jaar.² Ook hier werd medicatiegebruik verondersteld wanneer dit aan de patiënt was voorgeschreven. Door middel van een Cox survival model werden resultaten aangepast op bovenstaande risicofactoren.¹ De PPI-groep had een groter risico op CNS (HR 1,28; 95%-BI 1,23-1,34) en het NNH (*Number Needed to Harm*) bleek 90. Daarnaast werd aangetoond dat een langere behandeling een hogere kans geeft op nierfunctieverlies (HR eGFR < 60: < 30 dagen: 1,0; HR 360 tot 720 dagen 2,7).

Arora et al. onderzochten hetzelfde effect met behulp van een retrospectief case-control onderzoek tussen 2001 tot 2008.³ In totaal ontwikkelden 19.311 van de 76.462 patiënten

een nieuwe CNS. Een prospectieve logistische analyse toonde een hogere odds-ratio voor het ontstaan van CNS bij PPI-gebruikers ten opzichte van niet-gebruikers (OR 1,10; 95%-BI 1,05 tot 1,16). Ook na correctie voor risicofactoren door middel van een sensitiviteitsanalyse bleek dit verband te bestaan.

Bespreking De beschreven onderzoeken hebben een gelijke bewijskracht. Er was sprake van goede validiteit: er werd gecorrigeerd voor ongelijkheid van basisgroepen, de follow-up was voldoende lang, er was sprake van nieuwe ziektegevallen. De grootste beperking is dat met deze onderzoeksmethode geen causaal verband kan worden aangetoond en dat de gevonden relaties kunnen berusten op een onbekende confounder. De resultaten zijn echter vrij sterk, omdat er verschillende sensitiviteitsanalyses zijn gedaan die dezelfde resultaten laten zien. Een ander bezwaar is dat in enkele cohorten is aangenomen dat voorgeschreven PPI's daadwerkelijk door de patiënten werd ingenomen. De onderzoeken hebben echter eenzelfde conclusie als het onderzoek waarbij PPI-gebruik telefonisch werd geverifieerd.

Conclusie Er zijn sterke aanwijzingen dat chronisch PPI-gebruik een verhoogd risico geeft op achteruitgang van de nierfunctie (CNS).

Betekenis Het is van belang per patiënt de voor- en nadelen van chronisch PPI-gebruik af te wegen en zo mogelijk te kiezen voor een minder schadelijke H₂-antagonist. Bij afname van de nierfunctie moet overwogen worden de PPI te staken. Wellicht is het zinvol om bij chronische PPI-gebruikers regelmatig de nierfunctie te controleren. Hoe vaak dit zou moeten gebeuren, zou nader onderzocht moeten worden. In de volgende revisie van de NHG-Standaard Maagklachten moet melding gemaakt worden van het verhoogde risico op nierfunctiestoornissen bij chronisch PPI-gebruik. ■

LITERATUUR

- 1 Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2016;176:238-46.
- 2 Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD. *JASN* 2016;27:3153-3163.
- 3 Arora P, Gupta A, Golzy M, Patel N, Carter RL, Jalal K, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrology* 2016;17:112.