

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBER 2024

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

PPI's en risico van ernstige infecties bij jonge kinderen

Het gebruik van protonpompinhibitoren (PPI's) in België is hoog, en al vele jaren staan enkele PPI's in de top 25 van geneesmiddelenuitgaven van het RIZIV in de ambulante zorg.

In de Folia van mei 2022 bespraken we de risico's van langdurig PPI-gebruik, met onder andere het risico van infecties. In veel van deze studies waren **geen kinderen ingesloten**. Een **studie gepubliceerd in 2023** (*JAMA Pediatrics*¹, met bespreking in *La Revue Prescrire*²) wijst ook op een **verhoogd risico van infecties bij jonge kinderen blootgesteld aan een PPI**.

Het gaat om een **cohortstudie** op basis van het EPI-MERES register (Franse databank met gezondheidsgegevens over moeder en kind). Alle kinderen opgenomen in het register en geboren tussen 1/1/2010 en 31/12/2018 aan wie voor de eerste keer een PPI, een H₂-antihistaminicum of een antacidum werd afgeleverd vóór 31/12/2019, werden geïncloseerd. De incidentie van ernstige infecties bij de kinderen blootgesteld aan een PPI werd vergeleken met de incidentie bij de kinderen blootgesteld aan een H₂-antihistaminicum of een antacidum. Op het ogenblik dat voor de eerste keer een PPI, een H₂-antihistaminicum of een antacidum werd afgeleverd was de helft van de kinderen jonger dan 3 maanden, en de kinderen werden 3,8 jaar (mediaanwaarde) opgevolgd.

Resultaten in het kort:

- Bij de kinderen die waren blootgesteld aan een **PPI** was het **risico van ernstige infecties ongeveer 30% hoger** dan bij de kinderen die waren blootgesteld aan een H₂-antihistaminicum of een antacidum: hazard ratio (HR) = 1,34 (95%-BI van 1,32 tot 1,36).
- Het risico was verhoogd,
 - zowel bij **blootstelling aan een PPI gedurende ≤ 6 maanden**: HR = 1,34 (95%-BI van 1,32 tot 1,36)
 - als bij **blootstelling gedurende 7-12 maanden of > 12 maanden**: HR = 1,32 (95%-BI van 1,30 tot 1,34) respectievelijk HR = 1,32 (95%-BI van 1,30 tot 1,34).
- Het risico was verhoogd,
 - zowel bij **zeer preterme kinderen en kinderen met een chronische aandoening**: HR = 1,36 (95%-BI van 1,32 tot 1,41)
 - als bij **aterme kinderen en kinderen zonder chronische aandoeningen**: HR = 1,32 (95%-BI van 1,30 tot 1,34).
- Hoe langer het **PPI was gestopt**, hoe meer het risico daalde:
 - ≤ 3 maanden geleden gestopt: HR = 1,13 (95%BI van 1,10 tot 1,16);
 - > 1 jaar geleden gestopt: HR = 1,03 (95%-BI van 1,01 tot 1,05).
- Er was een toename van **zowel virale infecties als bacteriële infecties**, en van **gastro-intestinale infecties, NKO-infecties, lage-luchtweginfecties, nier- en urineweginfecties, musculo-skeletale infecties en infecties van het centraal zenuwstelsel**.

De auteurs van het onderzoek zijn van mening dat deze resultaten overeenkomen met die van eerdere onderzoeken, maar dat verdere studies nodig zijn om de hoogrisicogroepen en het effect van dosis, behandelingsduur en stopzetting van de behandeling op het risico van ernstige infecties beter te identificeren.

Commentaar van het BCFI

- Het gaat om een observationele studie. Hoewel er gecorrigeerd werd voor meerdere verstoringende variabelen (bv. comorbiditeit bij moeder en kind; chronisch corticosteroïdgebruik bij het kind) kunnen resterende bias en niet-gecorrigeerde verstoringende variabelen niet worden uitgesloten. Ook is in deze studie de indicatie van het PPI-gebruik niet gekend. Er kon dus geen onderscheid gemaakt worden tussen behandeling omwille van gastro-oesofageale refluxziekte of behandeling omwille van fysiologische reflux (dus enkel regurgitatie). Een voordeel van deze studie is dat PPI-gebruikers vergeleken werden met gebruikers van H₂-antihistaminica of antacida, dus alle geïncloseerde kinderen hadden een vorm van maagklachten.
- De hier besproken studie versterkt de aanwijzingen dat PPI's ernstige (zeldzame) ongewenste effecten kunnen

veroorzaken, ook bij kinderen. Deze studie toont voor PPI's een toename van het infectierisico ten opzichte van gebruik van H₂-antihistaminica of antacida. Het valt te betreuren dat in België geen H₂-antihistaminica meer beschikbaar zijn. De studie bevestigt de zeer beperkte plaats van PPI's bij zuigelingen, zoals vermeld in het Repertorium hoofdstuk 3.1. >

Plaatsbepaling: *“Reflux is een frequent voorkomende klacht bij zuigelingen. Een medicamenteuze aanpak (met een PPI) heeft alleen een plaats bij kinderen met refluxziekte gepaard gaande met verontrustende symptomen (bv. abnormale gewichtsevolutie) of complicaties (bv. oesofagitis). Na 4 weken dient de behandeling geëvalueerd te worden en moet de behandeling geleidelijk afgebouwd worden. Er bestaat geen indicatie voor gebruik van een PPI bij zuigelingen die enkel regurgiteren.”*

- Ter info:
 - Geen van de beschikbare **specialiteiten op basis van een PPI** mag volgens de SKP gebruikt worden bij kinderen jonger dan 1 jaar (nazicht SKP's op 05/06/2024).
 - Magistrale bereidingen met omeprazol kunnen worden terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

Specialiteitsnamen:

- Protonpompinhibitoren (PPI's): zie Repertorium

Specifieke bronnen

1 Lassalle et al. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Serious Infections in Young Children. JAMA Pediatr. 2023;177:1028-1038,

doi:10.1001/jamapediatrics.2023.2900

2 Inhibiteurs de la pompe à protons chez les nourrissons : infections (suite). La Revue Prescrire 2024;44:189

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.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.