

Negatieve impact van PPI's op de effectiviteit van bepaalde antitumorale behandelingen?

Kernboodschappen

- Recent onderzoek, besproken in ons zusterblad *La Revue Prescrire*, toont dat gelijktijdig gebruik van protonpompremmer (PPI's) en verschillende orale en intraveneuze antitumorale middelen geassocieerd is met een verminderde overleving bij kankerpatiënten.
- Eén aannemelijke verklaring achter de lagere overleving bij orale antitumorale middelen zou een verminderde absorptie door verhoogde maag-pH kunnen zijn. Een potentieel mechanisme bij de onderzochte intraveneuze antitumorale behandelingen is minder duidelijk.
- PPI's zijn onmisbare geneesmiddelen maar systematisch en langdurig voorschrijven van PPI's zonder duidelijke medische indicatie wordt afgeraden, zeker bij kwetsbare patiënten zoals patiënten met gevorderde kanker.

Studies tonen kortere overleving bij gelijktijdig gebruik van bepaalde antitumorale middelen en PPI's

Uit recente onderzoeken blijkt dat het gelijktijdig gebruik van protonpompremmer (PPI's) en **verschillende antitumorale middelen** geassocieerd is met een kortere overleving bij patiënten met kanker. Zowel chemotherapie, *targeted* therapie als immuuntherapie werden onderzocht. Dit Folia-artikel is gebaseerd op een artikel uit ons zusterblad *La Revue Prescrire*.¹

In de verschillende analyses (meestal cohortstudies) ging het om een lagere overleving met vooral orale geneesmiddelen, maar in aantal studies ook om intraveneuze behandelingen:

- pazopanib bij sarcomen
- EGFR-inhibitoren (zoals afatinib, erlotinib, gefitinib of osimertinib) bij longkanker
- diverse orale of parenterale behandelingen bij gevorderde longkanker
- immuuncheckpoint-inhibitoren (zoals nivolumab en pembrolizumab die intraveneus toegediend worden) bij diverse gevorderde kankers
- chemotherapie bij diverse gevorderde kankers
- BRAF-inhibitoren en MEK-inhibitoren bij maligne melanoom
- CDK4/6-inhibitoren bij borstkanker.

In een aantal studies die dit onderzochten nam de overleving af met de duur van de gelijktijdige blootstelling aan PPI's en antitumorale middelen. Zie "meer info" voor een kort overzicht van de studieresultaten.

De volgende publicaties werden aangehaald in het originele artikel van *La Revue Prescrire*¹ die diverse antitumorale middelen onderzochten met of zonder PPI's. In dit Folia-artikel worden, waar mogelijk, alleen overlevingsuitkomsten vermeld. Er moet bij de interpretatie van de studies altijd rekening gehouden met de beperkingen inherent aan observationele studies.

- Studie met pazopanib en PPI's of H2-antihistaminica bij sarcomen (2019)²

In een retrospectieve Europese studie (n=333) werd een kortere mediane totale overleving vastgesteld bij patiënten die gelijktijdig PPI's of H2-antihistaminica gebruikten tijdens een behandeling met pazopanib: 8 maanden versus 12,6 maanden. De mediane overleving daalde naarmate de duur van de gelijktijdige blootstelling aan PPI's en pazopanib toenam.

- Studie met EGFR-inhibitoren bij longkanker (2024)¹

In een Franse cohortstudie (n=34 048) was er een grotere globale kans op overlijden bij patiënten met longkanker die tijdens meer dan 20% van hun antikankerbehandeling gelijktijdig blootgesteld waren aan een PPI. De *hazard ratio* (HR) voor het eindpunt totale overleving bedroeg 1,6 (95% BI: 1,57–1,64). Dit betekent dat deze patiënten op elk moment tijdens de studieperiode 60% meer kans hadden om te overlijden dan patiënten die tijdens hun behandeling geen PPI gebruikten.

De kans op overlijden nam toe met de duur van de gelijktijdige blootstelling aan PPI's:

- Bij 10% blootstelling: HR 1,45 (95%BI: 1,4-1,5)
- Bij 80% blootstelling: HR 2,2 (95%BI: 2,1-2,3)

- Meta-analyse van diverse antitumorale behandelingen bij gevorderde longkanker (2022)^{1,3}

Deze meta-analyse omvatte 14 studies (n=13709), voornamelijk retrospectieve cohortstudies.

De globale kans op overlijden was groter bij PPI-gebruikers dan bij patiënten zonder PPI-gebruik. De bijhorende *hazard ratio* (HR) voor het eindpunt totale overleving was 1,35 (95%BI: 1,21-1,51).

Subgroepanalyses:

- **EGFR-inhibitoren:** HR 1,47 (95%BI: 1,20-1,80)
- **Immuuncheckpoint-inhibitoren** (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab): HR 1,42 (95%BI: 1,22-1,65)
- **Chemotherapie:** HR 1,13 (95%BI: 1,04-1,23)

- Netwerkmeta-analyse met diverse antitumorale behandelingen bij diverse gevorderde kankers (2023)^{1,4}

Totale overleving werd onderzocht bij diverse vormen van gevorderde kankers, behandeld met chemotherapie of immuuncheckpoint-inhibitoren, al dan niet in combinatie met gelijktijdig gebruik van PPI's. Subgroepanalyses en de resultaten van de netwerkmeta-analyse zijn terug te vinden in referentie 4.

- **Immuuncheckpoint-inhibitoren** (pairwise meta-analyse):

Bij patiënten met gevorderde longkanker, urotheelkanker, melanoom, nierkanker, leverkanker, hoofdhalsskanker en niet-gecategoriseerde kanker was de globale kans op overlijden groter bij PPI-gebruikers dan bij patiënten zonder PPI-gebruik. De globale *hazard ratio* was 1,40 (95%BI: 1,30-1,49).

- **Chemotherapie** (pairwise meta-analyse):

Bij patiënten met gevorderde longkanker, urotheelkanker, melanoom en gastro-intestinale kanker was de globale kans op overlijden groter bij PPI-gebruikers dan bij patiënten zonder PPI-gebruik. De globale *hazard ratio* was 1,19 (95%BI: 1,09-1,30).

- BRAF-inhibitoren (vemurafenib, dabrafenib) ± MEK-inhibitoren (trametinib, cobimetinib) bij gemetastaseerde melanoom

- Studie 1 (n=192): gelijktijdig gebruik van PPI's ging gepaard met een verhoogde kans op overlijden ten opzichte van geen PPI-gebruik, met een *hazard ratio* van 2,4 (95%BI: 1,6-3,6) (2024)¹.
- Studie 2 (n=1 028): er was een hogere, maar niet statistisch significante, mortaliteit bij gelijktijdig PPI-gebruik vergeleken met geen PPI-gebruik. De *odds ratio* bedroeg 1,1 (95%BI: 0,9-1,4) (2023)¹.

- CDK4/6-inhibitoren (palbociclib, ribociclib) bij gemetastaseerde borstkanker

In twee kleine studies bij patiënten die behandeld werden met palbociclib of ribociclib, was het gebruik van PPI's geassocieerd met een lagere progressievrije overleving (PFS) ten opzichte van patiënten zonder PPI-gebruik (2022/2023)^{6,7}. In de groep zonder PPI-gebruik was het eindpunt PFS op het moment van de analyse nog niet bereikt.

Daarnaast wijzen sommige gegevens bij niet-kankerpatiënten op een hogere mortaliteit bij gebruik van PPI's in vergelijking met H2-antihistaminica, bij een behandelduur van meer dan één maand¹ (zie ook Folia mei 2022).

Mechanisme

De verminderde effectiviteit van **orale** antitumorale middelen bij PPI-gebruikers kan mogelijk worden verklaard door een lagere absorptie ten gevolge van een verhoogde maag-pH. Bij **intraveneuze** antitumorale behandelingen is een potentieel mechanisme minder duidelijk. Voor de immuuncheckpoint-inhibitoren, die intraveneus worden toegediend, wordt verondersteld dat een PPI-geïnduceerde verstoring van het darmmicrobioom de immuunrespons negatief beïnvloedt, wat mogelijk bijdraagt aan een verminderde effectiviteit van deze vorm van immuuntherapie.

Onafhankelijk van een potentieel effect van PPI's op bepaalde antitumorale behandelingen stellen de auteurs van het artikel in *La Revue Prescrire* dat langdurig gebruik van PPI's kan leiden tot ernstige bijwerkingen zoals infecties, botfracturen en hyponatriëmie die mogelijk ook een verhoogd risico op mortaliteit met zich meebrengen.

Welke voorzorgsmaatregelen beveelt *Prescrire* aan?

- Het systematisch en langdurig voorschrijven van PPI's zonder duidelijke medische indicatie wordt afgeraden, ongeacht de patiëntengroep. Bij kwetsbare patiënten, zoals mensen met kanker, is **extra voorzichtigheid geboden**.
- Er moeten duidelijke medische indicaties zijn voor het opstarten van een PPI, zeker bij patiënten die een antitumorale behandeling krijgen.
- Wanneer een patiënt al langdurig een PPI gebruikt bij de start van een antitumorale therapie, is het aanbevolen een geleidelijke afbouw te overwegen om reboundeffecten te vermijden. Wanneer een oraal antitumoraal geneesmiddel wordt ingenomen waarvan de opname afhankelijk is van de maag-pH, is het volgens *Prescrire* ook aangewezen H2-antihistaminica te vermijden (niet meer verkrijgbaar in België, behalve cimetidine in magistrale bereiding).
- Indien maagzuurremming toch noodzakelijk is, kan een antacidum overwogen worden, met een inname-interval van minimaal 2 uur tussen het antacidum en andere medicatie.

Commentaar van het BCFI

De gegevens besproken in dit artikel suggereren een mogelijk verband tussen PPI-gebruik en verminderde overleving bij bepaalde kankerbehandelingen. Het gaat echter om een signaal, een observatie die niet noodzakelijk op causaliteit wijst. Zolang er een duidelijke indicatie is voor PPI's, blijft gebruik gerechtvaardigd. Bij het interpreteren van deze studies moet men rekening houden met methodologische beperkingen, zoals protopathische bias (zie *Folia* maart 2023) waarvoor niet gecorrigeerd werd. Deze vorm van bias ontstaat wanneer PPI's worden voorgeschreven bij vroege symptomen van een ernstige aandoening, die later zelf tot verhoogde sterfte blijkt te leiden. Hierdoor wordt ten onrechte een causaal verband gelegd met het geneesmiddel. In *Folia* maart 2023 bespraken we twee observationele studies (bij niet-oncologische patiënten), waarin geen verband meer werd gevonden tussen PPI's en mortaliteit nadat was gecorrigeerd voor protopathische bias.

Hoewel het signaal van verminderde overleving geen bewijs van causaliteit levert, is het voldoende relevant om mee te nemen in de klinische besluitvorming. Daarom is het nuttig om bij de opstart van antitumorale behandelingen systematisch het gebruik van PPI's te herevalueren, zeker bij langdurig gebruik zonder duidelijke, actuele indicatie.

Meer lezen over de PPI's:

- Informatie over PPI's vindt u ook in onze publicaties:
 - Ongewenste effecten op lange termijn, zie *Folia* mei 2022 en maart 2023.
 - Risico van ernstige infecties bij kinderen, zie *Folia* september 2024.
 - Plaatsbepaling van PPI's bij maag- en duodenumpathologie, zie *Repertorium* > Maag- en duodenumpathologie.
 - Lijst van de PPI's en veiligheidsprofiel, zie Protonpompinhibitoren (PPI's).
- Het BCFI biedt u ook 2 geaccrediteerde e-learnings over dit onderwerp:
 - Veiligheid van PPI's
 - Langdurig PPI-gebruik

Bronnen

- 1 La Revue Prescrire. Antitumoral + IPP : survie plus courte *La Revue Prescrire* (2025 Jan 1)
- 2 La Revue Prescrire. Pazopanib + PPI ou antihistaminique H2 : survie plus courte *La Revue Prescrire* (Août 2019)
- 3 Wei N, Zheng B, Que W, et al. The association between proton pump inhibitor use and systemic anti-tumour therapy on survival outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(7):3052-3063.
- 4 Chang Y, Lin WY, Chang YC, et al. The Association between Baseline Proton Pump Inhibitors, Immune Checkpoint Inhibitors, and Chemotherapy: A Systematic Review with Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2022;15(1):284. Published 2022 Dec 31.

5 Ramel E, Prey S, Dutriaux C, et al. Clinical impact of proton pump inhibitors and other co-medications on advanced melanoma patients treated with BRAF/MEK inhibitors. *Eur J Cancer*. 2024;197:113477.

6 Eser K, Önder AH, Sezer E, et al. Proton pump inhibitors may reduce the efficacy of ribociclib and palbociclib in metastatic breast cancer patients based on an observational study. *BMC Cancer*. 2022;22(1):516. Published 2022 May 7.

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.