

## 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<sup>1</sup>, met bespreking in La Revue Prescrire<sup>2</sup>)** 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 H<sub>2</sub>-antihistaminicum of een antacidum werd afgeleverd vóór 31/12/2019, werden geïnccludeerd. De incidentie van ernstige infecties bij de kinderen blootgesteld aan een PPI werd vergeleken met de incidentie bij de kinderen blootgesteld aan een H<sub>2</sub>-antihistaminicum of een antacidum. Op het ogenblik dat voor de eerste keer een PPI, een H<sub>2</sub>-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.



- 6 349 003 kinderen geboren tussen 1 januari 2010 en 31 december 2018 werden geïdentificeerd. Aan 1 497 773 van deze kinderen werd vóór 31 december 2019 een eerste keer een PPI, een H<sub>2</sub>-antihistaminicum of een antacidum afgeleverd. Er werden 235 349 kinderen uitgesloten uit de studie (o.a. omwille van antecedenten van ernstige infectie).
- 606 645 kregen een PPI tijdens de opvolgingsperiode, 655 779 kinderen kregen een H<sub>2</sub>-antihistaminicum of een antacidum.
- De mediane opvolgingsduur bedroeg 3,8 jaar.
- De mediane leeftijd van de kinderen bij de eerste aflevering van een PPI bedroeg 88 dagen (44-282). De mediane leeftijd van de kinderen bij de eerste aflevering van een H<sub>2</sub>-antihistaminicum of antacidum bedroeg 82 dagen (44-172). Op het ogenblik dat voor de eerste keer een PPI, een H<sub>2</sub>-antagonist of een antacidum werd afgeleverd was de helft van de kinderen jonger dan 3 maanden.
- Het eindpunt van de studie was het eerste optreden van een ernstige infectie met noodzaak van hospitalisering.

**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 H<sub>2</sub>-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 versturende variabelen (bv. comorbiditeit bij moeder en kind; chronisch corticosteroïdegebruik bij het kind) kunnen resterende bias en niet-gecorrigeerde versturende 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 H<sub>2</sub>-antihistaminica of antacida, dus alle geïncludeerde 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 H<sub>2</sub>-antihistaminica of antacida. Het valt te betreuren dat in België geen H<sub>2</sub>-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.



- Magistrale bereidingen met omeprazol kunnen worden terugbetaald wanneer gebruikt voor “de behandeling van ernstige gastro-refluxoesofagitis bij kinderen ouder dan 2 jaar en jonger dan 18 jaar die de andere therapeutische behandelingen niet goed verdragen”, en voor de behandeling van specifieke aandoeningen bij ernstige meervoudig gehandicapte patiënten en/of patiënten die een gastrostomie hebben. Het gaat om terugbetaling in hoofdstuk IV, dus na advies van de adviserend geneesheer. Om terugbetaling van de magistrale bereiding te verkrijgen moet vertrokken worden van de grondstof. Wanneer voor de bereiding vertrokken wordt van een specialiteit op basis van omeprazol, is er geen terugbetaling.
- Het Therapeutisch Magistraal Formularium (TMF) vermeldt een bereiding van suspensie voor pediatrie 2 mg omeprazol/ml: zie TMF > zoekterm: omeprazol.
- De andere PPI's zijn niet als vergunde grondstof beschikbaar en staan niet op de lijst van vergoedbare magistrale bereidingen (hoofdstuk IV).
- Bronnen: website RIZIV, website RIZIV (2) en persoonlijke communicatie met RIZIV.

### 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.

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.