



Verhoogd risico van intestinale kolonisatie met multiresistente micro-organismen door gebruik van maagzuurremmers

Referentie

Willems RP, van Dijk K, Ket JC, Vandembroucke-Grauls CM. Evaluation of the association between gastric acid suppression and risk of intestinal colonization with multidrug-resistant microorganisms: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2020;180:561-71. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0009

Duiding

Hannelore Hamerlinck, laboratorium Medische Microbiologie, UZ Gent

In 2018 bespraken we in Minerva een systematische review en meta-analyse van 6 heterogene studies die onderzochten of het mogelijk was om chronisch gebruik van protonpompinhibitoren (PPI's) af te bouwen bij patiënten met gastro-oesofageale reflux (1,2). Patiënten met een 'on demand'-behandeling ervoeren een toename van gastro-intestinale klachten (dyspepsie, zure oprispingen) en waren meer ontevreden dan patiënten die chronisch PPI's innamen (1,2). Er waren echter onvoldoende gegevens om iets te besluiten over de voor- en nadelen van het stopzetten van PPI's op lange termijn (1,2). Recent onderzoek focust meer en meer op de nadelen van het gebruik van PPI's en andere maagzuurremmers. Observatieel onderzoek toonde aan dat door gebruik van PPI's de samenstelling van het intestinaal microbioom wordt beïnvloed en dat de algemene microbiotadiversiteit verlaagt (3). Deze darmdysbiose kan in combinatie met de verlaagde zuurtegraad in de maag leiden tot de kolonisatie van meer (pathogene) bacteriën in de darmen (4). Zo toonden verschillende observationele studies aan dat gebruik van PPI's geassocieerd is met een *Clostridium difficile* (5) of *Campylobacter*-darminfectie (6).

Een systematische review en meta-analyse onderzocht het verband tussen het gebruik van maagzuurremmers en de kolonisatie van de meest voorkomende 'multidrug-resistente microorganismen' (MDRO's)* (7). Twee onafhankelijke auteurs zochten naar en selecteerden bruikbare artikels uit 4 databanken (PubMed, Embase, Web of Science Core Collection, Cochrane Central Register of Controlled Trials), beoordeelden de methodologische kwaliteit van deze studies met de **Newcastle-Ottawa Scale** en voerden een data-extractie uit. Uiteindelijk selecteerde men 26 studies met een totaal van 29 382 patiënten, waarvan er 11 439 een maagzuurremmer gebruikten. De meeste studies focusten op multidrug-resistente Enterobacterales (ESBL-E of CPE; 19 studies) of Vancomycine-resistente Enterokokken (VRE; 7 studies). Slechts 1 studie includeerde carbapenemase-producerende *Pseudomonas* en *Acinetobacter*-species. In 2 studies onderzocht men urineweginfecties als proxy voor intestinale kolonisatie. Er waren 7 case-control-studies (met op één na allemaal met een laag risico van bias), 9 cohortstudies (waarvan 6 met een hoog risico van bias) en 10 cross-sectionele studies (waarvan 4 met een hoog risico van bias). Voor de rapportering van deze systematische review van observationele studies volgden de auteurs de **MOOSE**- en de **PRISMA**-aanbevelingen.

Een primaire analyse van 12 studies (n=22 305 patiënten), die corrigeerde voor verschillende confounders (leeftijd, geslacht, antibioticagebruik, gebruik van immunosuppressiva, comorbiditeit, functionele status, reisgeschiedenis, contact met dieren, recente heelkunde, aanwezigheid van sondes, verblijf in ziekenhuis of instelling, aanwezigheid van diarree, aanwezigheid van huidulcus, voorgeschiedenis van MDRO-kolonisatie), toonde een positieve associatie aan tussen gebruik van maagzuurremmers en kolonisatie met MDRO's (OR 1,74 met 95% BI van 1,40 tot 2,16; $P=68\%$). Ook in een secundaire analyse met alle 26 studies zag men een gelijkaardige associatie (OR 1,70 met 95% BI van 1,44 tot 1,99; $P=54\%$). Wegens belangrijke heterogeniteit van de geïncludeerde studies voerden de onderzoekers enkele vooraf geplande subgroupanalyses en sensitiviteitsanalyses uit. Deze toonden aan dat de associatie gold voor alle onderzochte MDRO's, studiedesigns en onderzoekssettings. Er kon echter geen statistisch significant verhoogd risico worden vastgesteld in een subgroep van 4 studies waarbij de deelnemers alleen H_2 -antihistamica gebruikten (OR 1,33 met 95% BI van 0,86 tot 2,08; $P=15\%$). Het brede betrouwbaarheidsinterval suggereert wel een mogelijk tekort aan power. Een sensitiviteitsanalyse met alleen studies van hoge kwaliteit leidde niet tot andere resultaten. Ook publicatiebias kon niet aangetoond worden. Niettegenstaande de coherente associatie in deze studie tussen gebruik van PPI's en MDRO's in de darm, blijft het echter onduidelijk of hiermee ook het risico van infecties met MDRO's toeneemt. Hoewel er voldoende aanwijzingen zijn dat intestinale kolonisatie een belangrijke intermediaire stap is voor infecties, is hierover verder klinisch onderzoek nodig (8).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Langdurig gebruik van PPI's kan gepaard gaan met malabsorptie (calcium, magnesium, vitamine B12, ijzer) en infecties (pneumonie, intestinale infecties). Het absolute risico van complicaties is echter laag en is het hoogst bij oudere of ondervoede patiënten of patiënten die meerdere aandoeningen hebben (9). Hiernaast staat het feit dat Barrett, erosieve oesofagitis C en D, chronisch gebruik van NSAID's of acetylsalicylzuur met risicofactor en ziekte van Zollinger-Ellison als enige indicaties beschouwd worden waarvoor langdurig PPI-gebruik kan aangewezen zijn (10). In alle andere gevallen moet deprescribing overwogen worden (10). Wegens het risico van reboundzuursecretie (mogelijk vanaf 4-8 weken inname) wordt een 'on demand'-gebruik aanbevolen of kan men in overleg met de patiënt kiezen voor een geleidelijke dosisvermindering of het tijdelijk gebruik van een minder potent product (antacida, H₂-antihistaminica) vooraleer volledig te stoppen (10). Het belang van een gepast voorschrijfbeleid rond PPI's wordt eveneens sterk bepleit in een nabespreking van het besproken artikel (11).

Besluit

Deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review en meta-analyse van 26 observationele studies van wisselende methodologische kwaliteit met een totaal van bijna 30 000 patiënten toont aan dat er een associatie bestaat tussen gebruik van maagzuurremmers (vooral PPI's) en kolonisatie door multiresistente micro-organismen, ook na correctie voor tal van confounders. Hoewel verder klinisch onderzoek nodig is, vormt deze meta-analyse alvast een extra argument om op een meer rationele manier PPI's voor te schrijven.

* Plasmid-mediated AmpC-βactamase-producing or extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacterales (ESBL-E); carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE); methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA); vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA); vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE); carbapenem-resistant *Pseudomonas* species (e.g. *Pseudomonas aeruginosa*); carbapenem-resistant *Acinetobacter* species (e.g. *Acinetobacter baumannii*).

Referenties

1. Sculier, J.-P. Is afbouw van chronisch gebruik van protonpompinhibitoren mogelijk? *Minerva* 2018;17(5):65-8.
2. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD011969.pub2
3. Le Bastard Q, Al-Ghalith GA, Grégoire M, et al. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:332-45. DOI: 10.1111/apt.14451
4. Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol* 2013;13:790-801. DOI: 10.1038/nri3535
5. FDA. FDA Drug Safety Communication: *Clostridium difficile* associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). 05/09/2017 [June 2020]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-clostridium-difficile-associated-diarrhea-can-be-associated-stomach>.
6. Wei L, Ratnayake L, Phillips G, et al. Acid-suppression medications and bacterial gastroenteritis: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:1298-1308. DOI: 10.1111/bcp.13205
7. Willems RP, van Dijk K, Ket JC, Vandenbroucke-Grauls CM. Evaluation of the association between gastric acid suppression and risk of intestinal colonization with multidrug-resistant microorganisms: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2020;180:561-71. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0009
8. Carlet J. The gut is the epicentre of antibiotic resistance. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012;1:39. DOI: 10.1186/2047-2994-1-39
9. Gastro-oesofageale refluxziekte. *Ebpracticenet*. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 18/11/2016. Laatste contextnazicht: 19/02/2019.
10. RIZIV. Het rationeel gebruik van de protonpompinhibitoren (PPI's) bij niet-ulcereuze gastro-oesofageale pathologie (gastro-duodenaal ulcus uitgesloten). Consensusvergadering van 31/05/2018. Conclusies - Juryrapport - Lange tekst.
11. Lee TC, McDonald EG. Deprescribing proton pump inhibitors: overcoming resistance. *JAMA Internal Medicine* 2020;180:571-3. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0040