

Vitamine B₁₂-deficiëntie door gebruik van protonpompinhibitoren en H₂-antihistaminica?

Achtergrond

Zowel het maagzuur als de intrinsieke factor, beide geproduceerd door de pariëtale cellen van de maagwand, spelen een belangrijke rol bij de vrijzetting en de absorptie van vitamine B₁₂¹. Vandaar dat men vermoedt dat geneesmiddelen die de maagzuursecretie remmen (H₂-antihistaminica en protonpompinhibitoren (PPI)) het risico van vitamine B₁₂-deficiëntie verhogen. Onbehandelde vitamine B₁₂-deficiëntie kan dementie, neurologische schade, anemie en andere complicaties veroorzaken¹⁻⁴. Kleinschalige studies die het verband tussen PPI-gebruik en vitamine B₁₂-tekort onderzochten leverden tegenstrijdige resultaten op.

Samenvatting

Duiding

Koen Boussey en
Els Mehuys, Eenheid
Farmaceutische Zorg,
Universiteit Gent

Referentie

Lam JR, Schneider JL,
Zhao W, Corley DA.
Proton pump inhibitor
and histamine 2 receptor
antagonist use and
vitamin B₁₂ deficiency.
JAMA 2013;310:2435-
42.

Bestudeerde populatie

- 3,3 miljoen patiënten ingeschreven in het gezondheidszorgsysteem van de Kaiser Permanente Northern California (KPNC) dat beschikt over elektronische gegevensbanken die het medicatiegebruik (soort, dosis, gebruiksduur) en de medische informatie van de leden bijhouden.

Onderzoekopzet

- **nested case-control studie**
- selectie van cases: patiënten van minstens 18 jaar oud met een nieuwe diagnose van vitamine B₁₂-deficiëntie gedefinieerd als de vermelding in het medische dossier van vitamine B₁₂-deficiëntie als ICD-code of als vrije tekst, een abnormaal lage vitamine B₁₂-serumspiegel of een nieuwe en minstens 6 maanden lange toediening van injecteerbare vitamine B₁₂
- ad random matching van elke case met 10 controles: patiënten met hetzelfde geslacht, leeftijd, etniciteit, woonregio en duur van lidmaatschap bij KPNC, zonder diagnose van vitamine B₁₂-deficiëntie
- opsporing van een minstens 2 jaar durende blootstelling aan PPI's of H₂-antihistaminica zowel voor de cases als voor de controles
- correctie voor potentiële **confounders**: aandoeningen en geneesmiddelen die geassocieerd zijn met vitamine B₁₂-deficiëntie (zoals dementie, diabetes mellitus, schildklierlijden, HP-infectie, alcoholmisbruik, roken, atrofische gastritis, achloorhydrie, schildklier substitutie, metformine), aanwezigheid van refluxziekte, mate van gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen.

Uitkomstmeting

- verband tussen het gebruik van PPI's of H₂-antihistaminica en vitamine B₁₂-deficiëntie, uitgedrukt in **odds ratio** met 95% BI
- verband tussen de gemiddelde dagelijkse dosis PPI's of H₂-antihistaminica en vitamine B₁₂-deficiëntie, uitgedrukt in odds ratio met 95% BI.

Resultaten

- men vergeleek 25 956 patiënten met een nieuwe diagnose van vitamine B₁₂-deficiëntie (cases) met 184 199 patiënten zonder diagnose van vitamine B₁₂-deficiëntie (controles)

Klinische vraag

Verhoogt het gebruik van protonpompinhibitoren en H₂-antihistaminica het risico van vitamine B₁₂-deficiëntie bij niet-gehospitaliseerde volwassenen?

- bij de cases (57,4% vrouwen en 67,2% ouder dan 60 jaar) nam 12% PPI's en 4,2% H₂-antihistaminica en nam 83,8% geen zuurremmende medicatie
- bij de controles (56,9% vrouwen en 63,6% ouder dan 60 jaar) nam 7,2% PPI's en 3,2% H₂-antihistaminica en nam 89,6% geen zuurremmende medicatie
- een nieuwe diagnose van vitamine B₁₂-deficiëntie kwam significant vaker voor bij patiënten die gedurende minstens 2 jaar een H₂-antihistaminicum (OR 1,25; 95% BI van 1,17 tot 1,34) of een PPI hadden gebruikt (OR 1,65; 95% BI van 1,58 tot 1,73)
- voor PPI's was een dagelijkse dosis van $\geq 1,5$ pillen per dag significant ($p=0,007$) sterker geassocieerd met nieuw gediagnosticeerde vitamine B₁₂-deficiëntie (OR 1,95; 95% BI van 1,77 tot 2,15) dan een dagelijkse dosis van $<0,75$ pillen per dag (OR 1,63; 95% BI van 1,48 tot 1,78)
- voor PPI's was de associatie met nieuw gediagnosticeerde vitamine B₁₂-deficiëntie significant ($p=0,007$) sterker voor recente (laatste voorschrift binnen het jaar vóór de diagnose) gebruikers (OR 1,80; 95% BI van 1,51 tot 2,14) dan voor vroegere (laatste voorschrift ≥ 3 jaar vóór de diagnose) gebruikers (OR 1,38; 95% BI van 1,14 tot 1,66).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat zowel recent als vroeger gebruik van maagzuurremmers significant geassocieerd is met de aanwezigheid van vitamine B₁₂-deficiëntie. Deze bevinding zou moeten meespelen wanneer men voor deze geneesmiddelen de voordelen tegenover de nadelen afweegt.

Financiering van de studie Kaiser Permanente Community Benefit, zonder tussenkomst in opzet, verloop, analyse of publicatie van de studie.

Belangenconflicten van de auteurs één auteur kreeg een beurs van Wyeth/Pfizer; de andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Dit is een goed uitgevoerde nested case-control studie. De gebruikte gegevensbank liet echter niet toe om van alle geregistreerde patiënten de vitamine B₁₂-bloedspiegel te kennen. Daarom werd de definitie van vitamine B₁₂-deficiëntie uitgebreid naar een vermelding van vitamine B₁₂-deficiëntie of van vitamine B₁₂-substitutie in het medische dossier. Bij de analyse van de gegevens konden de auteurs voor deze verschillende definities van vitamine B₁₂-deficiëntie een associatie tussen maagzuurremmers en vitamine B₁₂-deficiëntie vaststellen. Waarom men koos voor een gebruik van minstens 2 jaar voorafgaand aan de diagnose van vitamine B₁₂-deficiëntie is niet duidelijk.

De onderzoekers corrigeerden voor verschillende confounders zoals de invloed van andere aandoeningen en van medicatie geassocieerd met vitamine B₁₂-deficiëntie. Ook werd de invloed van de mate van gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen in rekening gebracht. Men ging er immers van uit dat patiënten die op consultatie kwamen meer kans hadden om zowel gediagnosticeerd te worden met vitamine B₁₂-deficiëntie als om een voorschrift voor maagzuurremmers te krijgen (los van het feit of er tussen beide een verband zou bestaan). Zoals voor elk observationeel onderzoek kan men ook hier niet uitsluiten dat er nog andere mogelijke confounders bestaan die niet geregistreerd en dus niet in rekening gebracht zijn. Vitamine B₁₂ is alleen aanwezig in voeding van dierlijke oorsprong (vlees, vis, eieren, zuivel). Omdat er geen gegevens over het voedingspatroon van de patiënten beschikbaar waren kunnen we de invloed hiervan op de resultaten niet onderzoeken. Ook werd in deze studie geen rekening gehouden met het gebruik van over-the-counter H₂-antihistaminica en PPI's, waardoor de sterkte van de associatie met vitamine B₁₂-deficiëntie mogelijk onderschat is.

Resultaten in perspectief

Dit is tot op heden de grootste studie die het verband onderzocht tussen het gebruik van H₂-antihistaminica en PPI's enerzijds en het optreden van vitamine B₁₂-tekort anderzijds. Een eerdere case-control studie met 53 oudere patiënten vond een associatie tussen huidig gebruik van PPI's/H₂-antihistaminica en vitamine B₁₂-deficiëntie (OR 4,45 met 95% BI van 1,47 tot 13,34), maar vond geen verband met eerder of kortdurend gebruik⁴. Een

cross-sectionele studie bij 542 oudere patiënten stelde vast dat langdurig gebruik van PPI's geassocieerd was met vitamine B₁₂-deficiëntie, maar vond geen verband voor langdurig gebruik van H₂-antihistaminica⁵. Een studie met 125 patiënten van 65 jaar of ouder vond geen verband tussen PPI-gebruik en vitamine B₁₂-tekort⁶. Ook in 2 studies met kinderen vond men geen verband^{7,8}. Deze tegenstrijdige bevindingen zijn mogelijk te wijten aan kleinere patiëntenaantallen en verschillen in studiepopulaties.

Alhoewel we de causaliteit met de huidige observationele studie niet onomstotelijk kunnen aantonen, voldoen een aantal bevindingen wel aan de criteria die reeds in 1965 door Sir Bradford-Hill werden opgesteld als leidraad om een bestaande associatie te toetsen op haar causaliteit^{9,10}: de associatie is sterk (voor patiënten die een hoge dosis PPI's gebruikten werd een odds ratio van bijna 2 vastgesteld), reversibel (na het stoppen van de maagzuurremmende medicatie werd de associatie zwakker), dosisafhankelijk (de associatie was sterker bij patiënten die een hogere dosis PPI's gebruikten), biologisch verklaarbaar (PPI's en H₂-antihistaminica remmen de maagzuurproductie en vitamine B₁₂ heeft maagzuur nodig om geabsorbeerd te kunnen worden) en consistent (er was een verband zowel voor H₂-antihistaminica als voor PPI's).

Op basis van een prevalentie van 2,3% vitamine B₁₂-tekort in deze studiepopulatie en een odds ratio van 1,65 zouden we 67 personen gedurende 2 jaar met PPI's moeten behandelen om bij één persoon vitamine B₁₂-deficiëntie te veroorzaken. De medische consequenties van dit verhoogde risico zijn op basis van deze studie echter niet duidelijk. In welke mate het bijvoorbeeld nuttig is om bij patiënten onder PPI's regelmatig een vitamine B₁₂-serumspiegel te bepalen of macrocytaire anemie op te sporen is nog onduidelijk.

Referenties

- Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997;337:1441-8.
- O'Leary F, Allman-Farinelli M, Samman S. Vitamin B₁₂ status, cognitive decline and dementia: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Nutr* 2012;108:1948-61.
- den Elzen WP, van der Weele GM, Cussekloo J, et al. Subnormal vitamin B12 concentrations and anaemia in older people: a systematic review. *BMC Geriatr* 2010;10:42.
- Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H₂ blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B₁₂ deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol* 2004;57:422-8.
- Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, et al. Do acid-lowering agents affect vitamin B₁₂ status in older adults? *J Am Med Dir Assoc* 2008;9:162-7.
- den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B₁₂ status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:491-497.
- ter Heide H, Hendriks HJ, Heijmans H, et al. Are children with cystic fibrosis who are treated with a proton-pump inhibitor at risk for vitamin B(12) deficiency? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:342-5.
- Tolia V, Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: a retrospective review of safety. *Dig Dis Sci* 2008;53:385-93.
- Bradford-Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc Roy Soc Med* 1965;58:295-300.
- Shakir SA, Layton D. Causal association in pharmacoepidemiology and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria. *Drug Saf* 2002;25:467-71.
- Gastro-oesofageale refluxziekte. Duodecim Medical Publications Ltd. Laatste update: 16.12.2009.
- Numans ME, De Wit NJ, Dirven JAM, et al. NHC Standaard Maagklachten (derde herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:690-700.

Besluit van Minerva

Deze nested case control studie met mogelijk residuele confounders toont aan dat een associatie tussen het gebruik van H₂-antihistaminica en PPI's enerzijds en het optreden van vitamine B₁₂-tekort anderzijds waarschijnlijk is. We weten echter nog niet wat hiervan de medische consequenties zijn.

Voor de praktijk

De huidige richtlijnen bevelen aan om in het geval van refluxziekte maagzuurremmers alleen te gebruiken om patiënten klachtenvrij te houden. Dat betekent dat artsen de laagst mogelijke effectieve dosis PPI's of H₂-antihistaminica voorschrijven en chronisch gebruik vermijden^{11,12}. Het aantonen van een associatie tussen het gebruik van H₂-antihistaminica en PPI's enerzijds en het optreden van vitamine B₁₂-tekort anderzijds onderbouwt dit advies.