



IJzerdeficiëntie door gebruik van protonpompinhibitoren en H₂-antihistaminica?

Referentie

Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist use and iron deficiency. *Gastroenterology* 2017;152:821-9.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.023

Duiding

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

Een nested case-control studie (1), besproken in Minerva (2), toonde aan dat er een associatie bestaat tussen het gebruik van H₂-antihistaminica en PPI's enerzijds en het optreden van vitamine B12-tekort anderzijds. Maagzuur faciliteert echter ook de opname van non-heem-ijzer (Fe³⁺) uit plantaardige voeding door de omzetting van Fe³⁺ naar Fe²⁺ (of heem-ijzer) (3,4). Daardoor zou medicatie die de maagzuursecretie afremt, ook het risico van ijzerdeficiëntie kunnen doen toenemen. IJzerdeficiëntie is een belangrijke oorzaak van anemie (5). Eerdere studies naar het verband tussen langdurig gebruik van maagzuursecretie-inhibitoren enerzijds en het optreden van ijzertekort anderzijds waren beperkt tot kleinschalige case studies of gericht op specifieke populaties en toonden tegenstrijdige resultaten.

In een recente nested case-control studie vergeleek men 77 046 patiënten met ijzerdeficiëntie (gebaseerd op een gecodeerde diagnose in het dossier, een lage serumwaarde voor ferritine of transferrine of een nieuw voorschrift voor ≥ 6 maanden ijzersupplementen) (cases) met 389 314 patiënten zonder ijzerdeficiëntie (controles) (6). Voor elke case matchte men 10 controles met hetzelfde geslacht, ras, leeftijd, woonregio en duur van lidmaatschap bij het gezondheidszorgsysteem van de KPNC (Kaiser Permanente Northern California). Om vertekening te vermijden werden zowel cases als controles uitgesloten met een verhoogd risico van ijzerdeficiëntie of bloeding als gevolg van chronische pancreatitis, peptisch maagulcus, diverticulose, gastro-intestinale bloeding, HP-infectie, hematurie, epistaxis, oesophagitis, overmatig menstrueel bloedverlies, maagresectie, ziekte van Crohn, coeliakie, malabsorptie, gastritis, lintworm, vegetarisch dieet, gebruik van aspirine, NSAID's, warfarine, clopidogrel. Bij de cases nam 3,0% gedurende minstens 2 jaar een PPI en 1,4% gedurende minstens 2 jaar een H₂-antihistaminicum (zonder PPI). Bij de controles was dit respectievelijk 0,9% en 0,6%. Een nieuwe diagnose van ijzerdeficiëntie kwam statistisch significant vaker voor bij patiënten die gedurende minstens 2 jaar een PPI (OR 2,49; 95% BI van 2,35 tot 2,64) of een H₂-antihistaminicum (OR 1,58; 95% BI van 1,46 tot 1,71) hadden gebruikt. De bevindingen van deze studie sluiten aan bij enkele eerder uitgevoerde kleine studies naar maagzuursecretie-inhibitie en ijzerdeficiëntie (7,8), en zijn ook een bevestiging van eerdere dierproeven (9).

De associatie was niet afhankelijk van het meer of minder gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen. Deze variabele beschouwde men als een confounder omdat patiënten die wegens (in casu) hypertensie vaker op consultatie kwamen en daardoor meer kans hadden om zowel gediagnosticeerd te worden met ijzerdeficiëntie als om een voorschrift te krijgen voor maagzuurremmers (los van het feit of er tussen beide een verband zou bestaan). Zoals voor elk observationeel onderzoek kan men ook hier echter niet uitsluiten dat er nog andere mogelijke confounders bestaan die niet geregistreerd en dus niet in rekening gebracht zijn.

Er kon geen associatie tussen ijzerdeficiëntie en andere vaak gebruikte geneesmiddelen vastgesteld worden. De associatie tussen maagzuursecretie-remmers en ijzerdeficiëntie bleek sterker bij jongere patiënten en was sterker met PPI's dan met H₂-antihistaminica. Ook was de associatie sterker met een hogere dosis PPI en verzwakte ze progressief in de tijd na het stoppen van de medicatie. Deze vaststellingen kunnen gelden als argumenten voor causaliteit (10).

De klinische relevantie van het verhoogde risico van ijzerdeficiëntie met maagzuursecretie-remmers is op basis van deze studie niet helemaal duidelijk. Waarschijnlijk waren niet alle cases anemisch en de onderzoekers hadden geen zicht op de ernst van het ijzertekort en de noodzaak tot behandeling. 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 ijzerdeficiëntie mogelijk onderschat is.

Besluit

Deze grootschalige case-control studie van goede methodologische kwaliteit stelt een verband vast tussen langdurig gebruik van maagzuursecretie-inhibitoren en het optreden van ijzerdeficiëntie. De klinische betekenis van dit verband is echter nog niet helemaal duidelijk.

Voor de praktijk

De huidige richtlijnen bevelen aan om in het geval van refluxziekte maagzuurremmers alleen te gebruiken om patiënten klachtenvrij te houden (11,12). Dat betekent dat artsen de laagst mogelijke effectieve dosis PPI's of H₂-antihistaminica voorschrijven en chronisch gebruik vermijden. Het aantonen van een associatie tussen het gebruik van H₂-antihistaminica en PPI's enerzijds en het optreden van vitamine B12-deficiëntie (2) en van - op basis van deze nieuwe studie - ijzerdeficiëntie anderzijds onderbouwt dit advies.

Referenties

1. 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. DOI: 10.1001/jama.2013.280490
2. Boussery K, Mehuys E. Vitamine B12-deficiëntie door gebruik van protonpompinhibitoren en H₂-antihistaminica? *Minerva* 2015;14(2):16-7.
3. Bezwoda W, Charlton R, Bothwell T, et al. The importance of gastric hydrochloric acid in the absorption of nonheme food iron. *J Lab Clin Med* 1978;92:108-16.
4. Schade SG, Cohen RJ, Conrad ME. Effect of hydrochloric acid on iron absorption. *N Engl J Med* 1968;279:672-4. DOI: 10.1056/NEJM196809262791302
5. Ferriprieve anemie. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 16/01/2014. Laatste contextnazicht: 6/03/2018.
6. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist use and iron deficiency. *Gastroenterology* 2017;152:821-9.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.023.
7. Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, et al. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2011;56:2349-53. DOI: 10.1007/s10620-011-1589-y
8. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007;56:1291-5. DOI: 10.1136/gut.2006.108613
9. Golubov J, Flanagan P, Adams P. Inhibition of iron absorption by omeprazole in rat model. *Dig Dis Sci* 1991;36:405-8.
10. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc Roy Soc Med* 1965;58:295-300.
11. Gastro-oesofageale refluxziekte. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 18/11/2016.
12. Numans ME, De Wit NJ, Dirven JAM, et al. NHG-Standaard Maagklachten (Derde herziening). *Huisarts Wet* 2013;56:26-35.