# Is er een associatie tussen protonpompinhibitorgebruik en dementie?

Demeurisse Febe, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dr. Boeckxstaens Pauline, Universiteit Gent

Co-promotor: Dr. Poelman Tom, Universiteit Gent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2019 – 2022]

*Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot Universiteit Gent.*

*Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.*

## Voorwoord

Deze masterthesis handelt over de eventuele nadelige gevolgen van protonpompinhibitor (PPI)-gebruik, in het bijzonder dementie. Actueel staat één Belg op vijf onder PPI-therapie, wat ontzettend veel is. Als er effectief sprake is van een associatie tussen PPI-gebruik en dementie zou deze met de toenemende vergrijzing van groot belang kunnen zijn in de toekomst.

Dit werk behoort tot één van de laatste stappen in mijn carrière als geneeskundestudent. Als huisarts in opleiding merk ik het wijdverspreid gebruik van protonpompinhibitoren op, voornamelijk in de oudere kwetsbare bevolking. Het blijft een moeilijke kwestie om patiënten te overtuigen dat naast de gunstige effecten er eveneens negatieve gevolgen kunnen zijn. Hoe meer onderbouwde wetenschappelijke informatie voorhanden is, hoe beter we onze patiënten kunnen educeren en begeleiden in de afbouw.

Dit literatuuronderzoek is geschikt voor eenieder met een persoonlijke interesse in deze geneesmiddelenklasse en de positieve en negatieve effecten ervan.

Tenslotte wil ik graag een bijzonder woord van dank uitbrengen.
Bedankt aan mijn promotor Prof. Dr. Paulien Boeckxstaens en Dr. Tom Poelman voor de opportuniteit en de vrijheid wat betreft dit literatuuronderzoek.
Dank aan mijn schoonbroer, Jens Mincke voor het gedetailleerd en kritisch nalezen als peer, eveneens werkzaam te Universiteit Gent met de nodige kennis over literatuur.
Dank aan mijn partner en familie om mij te steunen met woord en daad tijdens het schrijven van dit werk.
Dank aan mijn vriendenkring voor de nodige ontspanning tussen het schrijven door.

## Afkortingenlijst

| | |
|---|---|
| *AD* | Alzheimer dementie |
| *ADL* | Activiteiten uit het dagelijks leven |
| *AgeCoDe* | *'German Study on Ageing, Cognition and Dementia'* |
| *AOK* | '*Allgemeine Ortskrankenkassen'* |
| *ApoE4* | Apolipoproteïne E4 |
| *APP* | Amyloïd precursor eiwit |
| *Aβ* | Amyloïd beta |
| *BACE1* | β-secretase 1 |
| *BCPT* | *'Breast cancer prevention trial'* |
| *CASI* | '*Cognitive Abilities Screening Instrument'* |
| *CCI* | Charlson comorbiditeit index |
| *cDDD* | Cumulatieve gedefinieerde dagelijkse dosis |
| *CKD* | Chronische nierinsufficiëntie |
| *COPD* | Chronisch obstructief bronchiaal lijden |
| *CPRD* | *'Clinical Practice Research Datalink'* |
| *CVA* | Cerebrovasculair accident |
| *DDD* | Gedefinieerde dagelijkse dosis |
| *ELT* | *'Escape latency time'* |
| *FACT-cog* | *'Functional assesment of cancer therapy'* |
| *GERD* | Gastro-oesofageale refluxziekte |
| *H2RA* | Histamine-2-receptor-antagonist |
| *HFD* | Hoog vetrijk dieet |
| *ICE* | *'intercurrent clinical event'* |
| *iGSM* | *'inverse γ-secretase modulator'* |
| *MCI* | *'Mild cognitive impairment'* |
| *MeSH* | *'Medical Subject Headings'* |
| *MWM* | *'Morris Water maze'* |
| *NACC* | *'National Alzheimer's Coordinating Center'* |
| *NAMCS* | *'National Ambulatory Medical Care Survey'* |
| *NHIRD* | *'National Health Insurance Research'* |
| *NHIS-NSC* | *'National Health Insurance Service-National Sample Cohort*' |
| *NMDA* | N-methyl-D-aspartaat |

| | |
|---|---|
| *NSAID* | Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen |
| *OSAS* | Obstructief slaapapneusyndroom |
| *OTC* | *'over the counter',* Zonder voorschrift |
| *PIP* | Potentieel niet-adequaat voorschrijfgedrag |
| *PPI* | Protonpompinhibitor |
| *PRE2DUP* | *'From prescription drug purchases to drug use periods'* |
| *PSM* | *''propensity score matching''* |
| PSSA | *'prescription sequence symmetry analysis'* |
| *RCT* | *'Randomised clinical trial'* |
| *SAIL* | *'Secure anonymized information linkage'* |
| *SNRI* | Selectieve serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmer |
| *SR* | Sequentie ratio |
| *SSRI* | Selectieve serotonineheropnameremmers |
| *STOPP* | *'Screening Tool of. Older Peoples' Prescriptions'* |
| *STZ* | Streptozocine |
| *TIA* | *'Transiënt Ischaemic attack'* |
| *TsDD* | Totale gestandardiseerde dagelijkse dosis |
| *VaD* | Vasculaire dementie |
| *WHO* | World Health Organisation |

## Abstract

*Background*: Global aging worldwide will result in a significant increase in chronic diseases and comorbidities and will be accompanied by polypharmacy and chronic medication use. Evidence is mounting that several commonly used drugs in the elderly such as proton pump inhibitors (PPIs) may be associated with diverse cognitive implications including cognitive impairment and dementia.

*Objective*: Assessing the link between the effects of proton pump inhibitors and dementia in the elderly through a systematic review.

Search methods: Data for this research was collected by making use of search engine Pubmed and the associated database Medline (consulted March 2021). Other relevant information was gathered through the Belgian Center for Pharmacotherapeutic Information, the Farmacotherapeutic Compass, the guidelines of the Dutch General Practitioner Association, Domus Medica, summaries of the characteristics of a medicine and the Dutch Journal of Medicine.

*Selection criteria*: The subjects of this systematic review were older than eighteen years, of all nationalities. Patients from the emergency department and pregnant women were excluded. Peroral PPI use of any duration and for every possible indication was included.

*Main results*: A total of 41 manuscripts were retrieved and revised, dating from 2010 to 2020. Most of the research articles had an observational design. Hazard ratios (HR) in the studies of Chen et al (2020), Gomm et al. (2016), Haenisch et al. (2015) and Tai et al. (2017) ranged respectively from 1,42 (95% CI 1,07 to 1,84); 1,44 (95% CI 1,36 to 1,52); 1,44 (95% CI 1,01 to 2,06) to 1,45 (95% CI 1,05 to 1,42), with as main outcome all-cause dementia. Regarding Alzheimer dementia, Haenisch et al. (2015) showed an HR of 1,45 (95% CI 1,03 to 2,05) and Juntunen et al. (2017) an adjusted odds ratio (OR) of 1,46 (95% CI 1,41 to 1,51). The remaining studies with dementia (N = 6) or Alzheimer dementia (N = 3) as outcome found no odds or hazard ratio > 1. PPI use is also correlated to functional decline as indicated by Corsonello et al. (2014) with an OR 2,44 (95% CI 1,36 to 4,41) after propensity score matching (PSM).

*Conclusion*: Based on the predominantly observational results of this systematic research, it can be concluded that the correlation between proton pump inhibitor use and the risk on dementia remains unclear and controversial. Since dementia is a multifactorial condition, these studies are extremely prone to confounding bias, measured or unmeasured.

*Keywords*: Alzheimer, dementia, proton pump inhibitor, systematic review

## Abstract (Nederlandstalige versie)

*Achtergrond*: De vergrijzing zal wereldwijd leiden tot een significante toename van chronische ziekten en comorbiditeiten, gepaard gaande met polyfarmacie en chronisch medicatiegebruik. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat verschillende vaak gebruikte geneesmiddelen bij ouderen, zoals protonpompremmers (PPI's), mogelijkerwijs in verband kunnen worden gebracht met diverse cognitieve implicaties waaronder cognitieve stoornissen en dementie.

*Objectief*: Het nagaan van een mogelijke associatie tussen protonpompinhibitorgebruik en dementie bij ouderen door middel van een systematisch literatuurnazicht.

*Methodologie*: Gegevens voor dit onderzoek zijn verzameld door gebruik te maken van de zoekrobot Pubmed en de bijbehorende databank Medline (raadpleging maart 2021). Andere relevante informatie werd verkregen uit het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, het Farmacotherapeutisch Kompas, de richtlijnen van de Nederlandse Huisartsen Vereniging, Domus Medica, samenvattingen van de kenmerken van een geneesmiddel en het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.

*Selectiecriteria:* De proefpersonen, van alle nationaliteiten, hadden een leeftijd boven de achttien jaar. Patiënten op de afdeling spoedeisende hulp en zwangere vrouwen werden uitgesloten. Peroraal PPI-gebruik met eender welke gebruiksduur en voor elke mogelijke indicatie werd geïncludeerd.

*Resultaten*: Een totaal van 41 manuscripten werd bekomen, daterend van 2010 tot 2020. De meeste onderzoeksartikelen hadden een observationeel ontwerp. Hazard ratio's (HR) in de studies van Chen et al (2020), Gomm et al. (2016), Haenisch et al. (2015) en Tai et al. (2017) varieerden respectievelijk van 1,42 (95% CI 1,07-1,84); 1,44 (95% CI 1,36-1,52); 1,44 (95% CI 1,01-2,06) tot 1,45 (95% CI 1,05-1,42), met als belangrijkste eindpunt dementie (niet verder omschreven). Wat betreft Alzheimer dementie, toonden Haenisch et al. (2015) een HR van 1,45 (95% CI 1,03-2,05) en Juntunen et al. (2017) een aangepaste odds ratio (OR) van 1,46 (95% CI 1,41-1,51). De overige onderzoeken met dementie (N = 6) of Alzheimer dementie (N = 3) als uitkomst vonden geen odds of hazard ratio > 1. PPI-gebruik is ook gecorreleerd met functionele achteruitgang, zoals aangegeven door Corsonello et al. (2014) met een OR 2,44 (95% CI 1,36-4,41) na propensity score matching (PSM).

*Conclusie:* Op basis van de overwegend observationele resultaten van dit systematische onderzoek kan worden geconcludeerd dat de correlatie tussen protonpompinhibitorgebruik en het risico op dementie onduidelijk en controversieel blijft. Aangezien dementie een multifactoriële aandoening is, zijn deze onderzoeken zeer vatbaar voor resterende verstorende variabelen, al dan niet gemeten.



*Sleutelwoorden:*: Alzheimer, dementie, protonpompinhibitor, systematisch literatuuronderzoek

## Inhoudstabel

**Voorwoord** ... **3**
**Afkortingenlijst** ... **4**
**Abstract** ... **6**
**Abstract (Nederlandstalige versie)** ... **7**
**1. Inleiding** ... **10**
**2. Objectief** ... **13**
**3. Oriënterend literatuuronderzoek** ... **13**
3.1. Methodologie ... 13
3.2. In- en exclusiecriteria ... 13
**4. Resultaten** ... **15**
4.1. Karakteristieken studiepopulatie en studie-opzet ... 15
*4.1.1. Cohorte studies op basis van de 'National Health Insurance Research' Databank* ... *15*
*4.1.2. Cohorte studies gebaseerd op de 'MEDication use and ALZheimer's disease' Databank* ... *16*
*4.1.3. Cohorte studies gebaseerd op andere databanken* ... *18*
*4.1.4. Observationele studies niet-gebruikmakend van bestaande databanken* ... *20*
*4.1.5. Proefdierstudies* ... *22*
4.2. Studiebevindingen ... 24
*4.2.1. Dementie (niet verder gespecificeerd) als eindpunt* ... *24*
*4.2.2. Alzheimer dementie als eindpunt* ... *27*
*4.2.3. Vasculaire dementie als eindpunt* ... *28*
*4.2.4. PPI-gebruik en andere relevante eindpunten voor de huisartsgeneeskunde* ... *29*
- *Cognitieve achteruitgang (MCI of AD) als eindpunt* ... *29*
- *Potentieel inadequaat voorschrijfgedrag als eindpunt* ... *29*
- *Intercurrente aandoeningen tijdens hospitalisatie als eindpunt* ... *30*
- *Afname van de activiteiten uit het dagelijks leven als eindpunt* ... *30*

**5. Discussie** ... **36**
5.1. Definitie PPI-gebruik ... 36
*5.1.1. PPI-gebruik pas 'geldig' vanaf een welbepaalde dagdosering* ... *36*
*5.1.2. Gebaseerd op het aantal voorgeschreven geneesmiddelen* ... *36*
*5.1.3. Gebaseerd op het aantal aangekochte in plaats van voorgeschreven geneesmiddelen* ... *37*
*5.1.4. Zelfgerapporteerd gebruik* ... *38*
*5.1.5. PPI's ook beschikbaar zonder voorschrift* ... *38*
5.2. Diagnose dementie ... 40
*5.2.1. Zonder medische beeldvorming* ... *40*

*5.2.2. Gebaseerd op het gebruik van anti-dementie medicatie ..... 41*
5.3. Andere ..... 43
**6. Besluit en relevantie in de huisartsenpraktijk ..... 45**
6.1. Invloed van het studiedesign en selectiecriteria ..... 45
6.2. De patiënt in zijn geheel ..... 46
6.3. Het belang van een latentievenster ..... 46
6.4. Algemene conclusie ..... 46
**7. Referentielijst ..... 48**

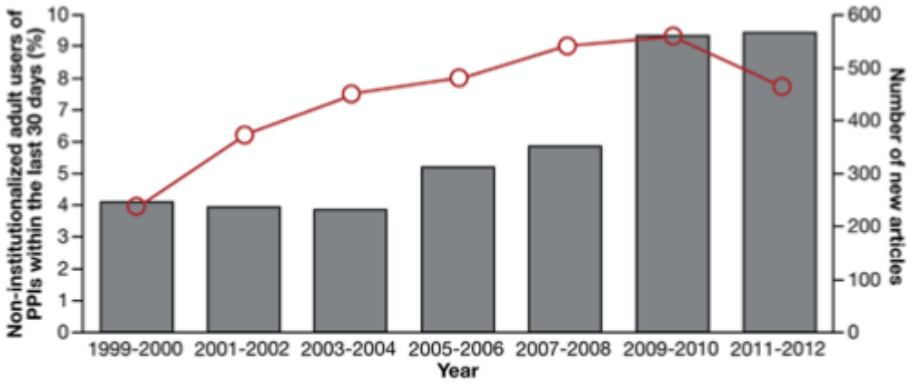
## 1. Inleiding

De wereldwijde vergrijzing van de bevolking zorgt voor een belangrijke toename van chronische ziekten en comorbiditeiten en hiermee samengaand ook een toename in het gebruik van meerdere medicijnen. Deze leeftijdsgebonden comorbiditeiten hebben eveneens geleid tot (nog) meer chronisch medicatiegebruik bij ouderen. Er ontstaat steeds meer bewijs dat verschillende veelgebruikte medicijnen bij ouderen mogelijkerwijs geassocieerd zijn met diverse cognitieve implicaties, waaronder cognitieve stoornissen of dementie. Dementie is een belangrijke oorzaak van functiebeperking op oudere leeftijd. Deze aandoening zal in de toekomst enkel maar meer aandacht vragen van de volksgezondheid omwille van de vergrijzing. Volgens de *'World Health Organisation'* (WHO) zal het aantal mensen met dementie naar verwachting toenemen van actueel 55 miljoen tot 139 miljoen in 2050. Naast de aanzienlijke last voor patiënten en hun families, treft dementie ook gezondheidszorgsystemen wereldwijd (1).

Ondanks alle inspanningen die de afgelopen jaren zijn geleverd aan onderzoek naar Alzheimer dementie (AD), zijn er (nog) geen effectieve behandelingen om de ziekte te voorkomen, af te remmen of te genezen (2). Er is een wijdverspreid gebruik van acetylcholinesterase inhibitoren (donepezil en rivastigmine) en de N-methyl-D-aspartaat-type (NMDA) glutamaatreceptorantagonisten (memantine) bij cognitieve dysfunctie. Ze geven voornamelijk een symptomatische verbetering maar stoppen de progressie van de ziekte niet (3).

Een effectieve procedure om de ziektelast die dementie meebrengt voor patiënten, hun omgeving en gezondheidszorgsystemen wereldwijd te verminderen, is primaire preventie bij mensen met een verhoogd risico zoals de oudere bevolking. Een eerste stap hierin is het detecteren van risicofactoren. Hierom zijn veelgebruikte medicijnen zoals protonpompinhibitoren (PPI's) die het risico op dementie bij ouderen mogelijk verhogen of verlagen, zeer interessante stoffen om in epidemiologische studies te onderzoeken en na te gaan wat de effecten zijn van langdurig gebruik op de incidentie van dementie (4). Het onderliggende mechanisme hoe PPI's de ontwikkeling van dementie beïnvloeden is nog niet volledig opgehelderd.

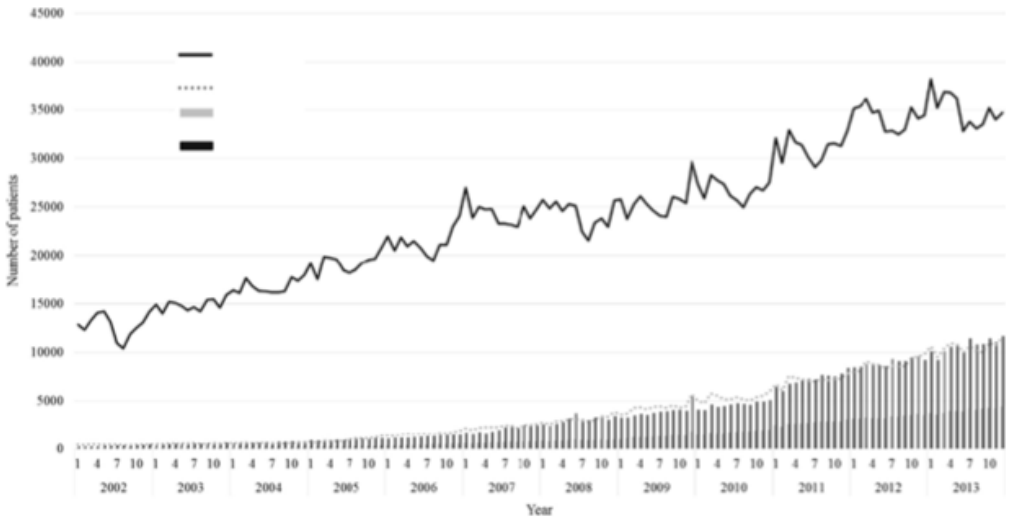
PPI's zijn één van de meest frequent voorgeschreven geneesmiddelen ter wereld. In België werd het gebruik in 2014 op meer dan twee miljoen inwoners geschat (5), wat neerkomt op bijna 20% van onze bevolking! Actueel zijn er vijf PPI-types op de markt beschikbaar: omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole en esomeprazole (6, 7). Deze geneesmiddelen zijn zeer effectief voor de behandeling van zuurgerelateerde afwijkingen ter hoogte van de hoge gastro-intestinale tractus zoals gastro-oesofageale refluxziekte (GERD), Barrett oesofagus, preventie van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID)-geïnduceerde laesies, peptische ulcera, eradicatie van Helicobacter pylori, acute non-variceuze bloeding en stressulcera (8).




*Figuur 1-1 Evolutie protonpompinhibitorgebruik (rode lijn) en artikelen over de mogelijke risico's (grijze kolommen)*

Desondanks rijst er steeds meer de vraag, voornamelijk bij ouderen met comorbiditeiten en/of polyfarmacie, welke nadelige gezondheidseffecten deze medicatie kan teweeg brengen met daarbij een verhoging van morbiditeit en mortaliteit als gevolg. Het inadequaat gebruik van PPI's in de ouderenpopulatie zou oplopen tot 75%. Dit resulteert in het feit dat de bezorgdheid omtrent het veiligheidsprofiel ervan gedurende de laatste decennia enorm is toegenomen (8). Specifiek is het PPI-gebruik tussen 1999 en 2012 ongeveer verdubbeld wat hand in hand ging met een toename in manuscripten over de mogelijke nadelige effecten van PPI's, zoals te zien in *Figuur 1-1*.

Zowel in eerste als tweede lijn worden PPI's voortdurend inadequaat voorgeschreven. Eveneens wordt de gebruiksduur vaak overschreden. Niet-medische adviezen zoals gewichtsreductie, hoofduiteinde van het bed verhogen en geen laattijdige maaltijden worden vaak overgeslagen (9). 40-60% van de PPI-voorschriften is niet te verantwoorden (4). Zo zou er bij oudere gehospitaliseerde patiënten onnodig PPI's worden voorgeschreven met als enige doel het vermijden van mogelijke juridische vervolging van artsen voor het negeren van medische zorg (10).




*Figuur 1-2: Evolutie gebruikspatronen PPI en H2RA a.d.h.v. voorschriften en dementie in 2002-2013.*
*De volle zwarte trendlijn geeft de H2RA-gebruikers weer en de gestippelde grijze lijn de PPI-gebruikers. De grijze balken staan voor patiënten met dementie gedefinieerd aan de hand van dementie medicatie en de zwarte balken staan voor patiënten met dementie gedefinieerd door ICD-10-codering.*

Het aantal voorschriften voor PPI's is toegenomen met een factor groter dan duizend in de periode tussen 2002 tot 2013. Het aantal patiënten met dementie nam eveneens toe maar het aantal verschilde naargelang de definiëring op basis van diagnostiek of van medicatiegebruik (11). (*Figuur 1-2)*

De huisarts is voor patiënten een vertrouwd persoon, hij/zij kent de patiënt, zijn gewoontes en gedragingen, zijn sociale context, familiale situatie, medische voorgeschiedenis, etc. Regelmatig contact kan enerzijds voor een vertrouwensband zorgen maar ook anderzijds voor het vroegtijdig opmerken van prodromi en/of symptomen van dementie. Verder kan de huisarts deze symptomen het best kaderen door de omvangrijke medische en sociale voorkennis over de patiënt. Daarenboven zal de huisarts na bevestiging van de diagnose door een neuroloog, geriater of psychiater bovenal het eerste aanspreekpunt zijn voor de patiënt en zijn familie. Doorgaans verlopen ook veel doorverwijzingen voor hulpverlening en omkadering via de huisarts. Eveneens komt de symptomatische behandeling van klachten die samengaan met dementie vaak primair bij de huisarts terecht. De huisarts kan op dezelfde wijze een belangrijke rol spelen in primaire preventie van dementie. Het aanleren van een gezonde levensstijl, het toepassen van niet medicamenteuze maatregelen, het adequaat voorschrijven van medicatie en het kennen van mogelijke bijwerkingen van medicatie (voornamelijk bij ouderen), kan hiertoe bijdragen.

## 2. Objectief

Het objectief van deze masterproef is het nagaan van een mogelijke associatie tussen PPI-gebruik en dementie.

## 3. Oriënterend literatuuronderzoek

### 3.1. Methodologie

Op 1 maart 2021 werd een oriënterend literatuuronderzoek uitgevoerd. De onderzoeksvraag werd als volgt gedefinieerd: “Is er een associatie tussen protonpompremmers en dementie?”.

Wetenschappelijke literatuur werd verkregen met behulp van de zoekrobot *‘Pubmed’* en daarbijhorende online databank ‘*Medline’*. De volgende ‘*Medical Subject Headings’* (MeSH)-termen werden geselecteerd bij de onderzoeksvraag: *“proton pump inhibitor”* en *“dementia”*. Geen relevante subkoppen werden weerhouden bij deze MeSH-termen.

Beide MeSH-termen werden gecombineerd door de Booleaanse operator ‘*AND’* en leverden 74 resultaten op. Indien “*proton pump inhibitor*” als vrije tekst of MeSH-term gecombineerd werd met de MeSH-term “*dementia*” werd slechts één resultaat bekomen. Bij het nagaan van “*proton pump inhibitor*” als MeSH-term met “*dementia*” als MeSH-term of vrije tekst, werden twee resultaten gevonden. Indien beide MeSH-termen of deze als vrije tekst (“*proton pump inhibitors*” en “*dementia*”) gecombineerd werden, leverde dit eveneens twee resultaten op. Wanneer “*proton pump inhibitors*” als MeSH-term gecombineerd werd met “*dementia*” als MeSH-term of “*cognitive impairment*” als vrije tekst werden 80 resultaten gevonden. Deze laatste werd behouden als definitieve zoekstring.

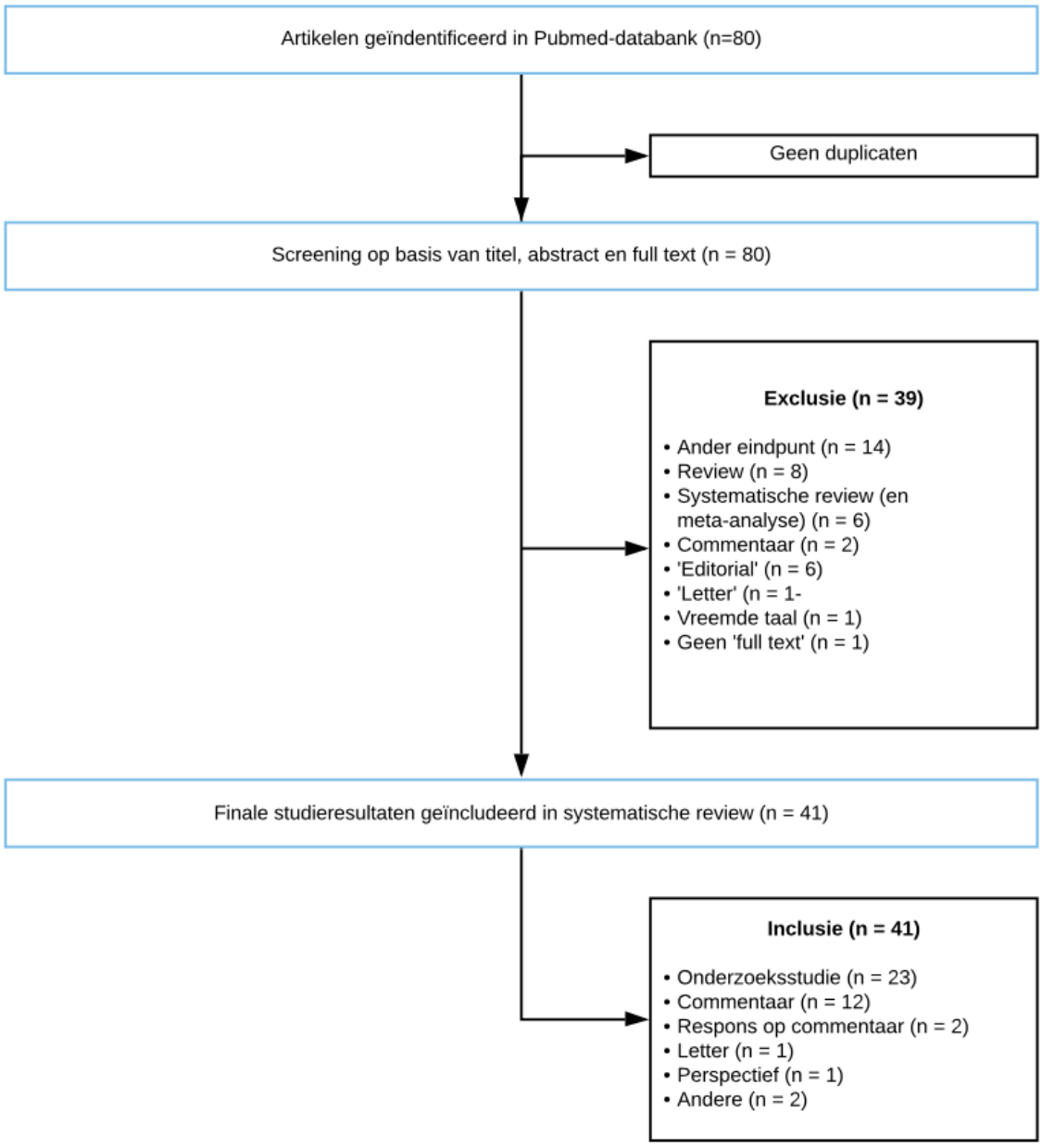
### 3.2. In- en exclusiecriteria

Deelnemers van de geïncludeerde studies waren volwassenen van achttien jaar of ouder. Er werd geen onderscheid gemaakt in geslacht, nationaliteit, PPI-type, indicatie of gebruikstermijn. Dierstudies werden geïncludeerd. Onderzoeken op de spoedafdeling of intensieve zorgen, enkel met antacida of H2-antagonisten en met intraveneus of nasogastrisch PPI-gebruik werden uitgesloten. Als uitkomstmaat werden enkel artikelen met dementie, cognitieve achteruitgang en met relevantie voor de huisartsgeneeskunde weerhouden.

Commentaren of brieven gericht aan de redacteur van artikelen die aan alle andere inclusiecriteria voldeden, werden geïncludeerd. Daarnaast werden (systematische) reviews, al dan niet met meta-analyse en *'editorials'* niet weerhouden. Tenslotte werden om praktische redenen artikelen zonder beschikbare *‘full text’* of in een vreemde taal (geen Engels/ Nederlands) geëxcludeerd. Na het hanteren van deze vooropgestelde in- en exclusiecriteria werden 23 onderzoeksartikelen, twaalf commentaren,

twee antwoorden op commentaren, één perspectief, één brief en twee ‘andere’ aan de redactie behouden voor data-extractie. De artikelen dateren van 2010 tot en met 2020. Dit literatuuronderzoek betreft een systematische review.  Een schematisch overzicht van de gehanteerde selectieprocedure is weergegeven in een PRISMA-stroomdiagram (*Figuur 1-3*).

Naast de databank ‘*Medline’* werd ook relevante informatie verkregen via het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, Farmaka, het Farmacotherapeutisch Kompas, het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, de richtlijnen van het Nederlands Huisartsen Genootschap, Domus Medica, de samenvattingen van de kenmerken van een product, het Tijdschrift voor Gerontologie en geriatrie en het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.




*Figuur 3-1: PRISMA stroomdiagram*

## 4. Resultaten

*De betrouwbaarheidsintervallen (CI) die hieronder vermeld worden, zijn 95% betrouwbaarheidsintervallen.*

### 4.1. Karakteristieken studiepopulatie en studie-opzet

#### *4.1.1. Cohorte studies op basis van de 'National Health Insurance Research' Databank*

De 'National Health Insurance Research' Databank (NHIRD) werd opgesteld door de Taiwanese ziekteverzekering. Sinds maart 1995 is deze verzekering verplicht voor quasi alle 23,7 miljoen inwoners van Taiwan. De NHIRD omvat dus meer dan 99% van de gehele Taiwanese bevolking. De NHIRD wordt voornamelijk gebruikt voor epidemiologisch onderzoek. De gegevens van de eerste jaren zijn onvolledig in NHIRD. Hierom werden de gegevens tussen begin 2000 en eind 2013 ondergebracht als onderdeel van de NHIRD, in de 'Longitudinal Health Insurance' Databank (LHID 2000) die een miljoen inwoners bevat. Er werden geen significante verschillen weerhouden in leeftijd, geslacht en gezondheidszorgkosten tussen de individuen in LHID 2000 en alle ingeschrevenen in NHIRD. De primaire diagnose van dementie werd bevestigd door een psychiater of neuroloog op basis van de diagnostische criteria uit de DSM IV (1).

Een retrospectieve cohorte studie in Taiwan, gebruikmakend van NHIRD door CHEN et al. bij 9 348 PPI-gebruikers van 65 jaar en ouder, toonde geen verschil in distributie van leeftijd, geslacht, Charlson comorbiditeit index (CCI) met hun vergelijkende cohorte van 9 348 individuen zonder PPI-gebruik. De prevalentie van gastrische of duodenale ulcera, comorbiditeiten (hypertensie, diabetes mellitus, hyperlipemie, coronaire ziekte, cerebrovasculair accident (CVA) inclusief depressie) en concomitant medicatiegebruik (NSAID's, antihypertensiva, antidiabetica, statines, aspirine, antidepressiva) was significant verhoogd bij PPI-gebruik. Bovendien hadden PPI-gebruikers een significant hoger aantal poliklinische bezoeken. De diagnose dementie vereiste additioneel bij Chen et al. minstens drie ambulante visites of één hospitalisatie (1).

In een andere retrospectieve cohortestudie van WU et al. met *''propensity score matching'' (*PMS*)* maakte men eveneens gebruik van de NHIRD databank. Deze studie had 2 778 nieuwe PPI-gebruikers ouder of gelijk aan 40 jaar geïncludeerd. Drie vergelijkende cohorten werden opgemaakt: PPI-gebruikers in vergelijking tot niet-gebruikers (n = 2 583 paren), H2RA-gebruikers versus niet-gebruikers (n = 5 955 paren) en PPI-gebruikers in vergelijking met H2RA-gebruikers (n = 2 765 paren). De primaire diagnose dementie werd in de studie van Wu et al. gevolgd door minstens twee ambulante visites tijdens follow-up. De PPI-gebruikers waren gemiddeld ouder dan niet-gebruikers en toonden een verhoogd aantal comorbiditeiten (hypertensie, diabetes mellitus, CAD, hyperlipemie, jicht, CVA, astma, CKD) behalve depressie (12).

Het populatiegebaseerd retrospectief onderzoek van HUANG baseerde zich ook op de NHIRD. De studiecohorte omvatte een willekeurige selectie van personen (n = 10 533) van 65 jaar of ouder die in 2005 gestart zijn met het gebruik van orale PPI's. Er werden drie verschillende trajecten van longitudinaal PPI-gebruik onderzocht: kort- (n = 7 406), intermittent- (n = 1 528) en langetermijngebruik (n = 1 599), respectievelijk 70,3%, 14,5%, en 15,2%. Er werd een latentievenster van drie jaar gebruikt, wat zorgde voor preventie van 'lag-time' bias onder andere door de exclusie van dementiepatiënten in deze periode.
De daaropvolgende vijf jaar bestudeerde men het ontwikkelen van dementie. Er was een totale follow-up duur van elf jaar. Langetermijngebruik werd bij ouderen gezien als een dynamisch proces aangezien de inname bepaald werd door actuele symptomen. Blootstelling aan PPI's werd gedefinieerd als minstens één voorschrift voor een PPI (omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole en esomeprazole) elke maand. De diagnose dementie werd gesteld op basis van de intensiteit van raadpleging van de gezondheidszorg. Men zag dat intermittent en langetermijngebruikers een hogere CCI hadden en een hogere kans op comorbiditeiten als ischemische hartziekte, diabetes, CVA inclusief depressie. Zij hadden eveneens meer kans om concomitant geneesmiddelen zoals antacida, H2RA en benzodiazepines in te nemen in de eerste maand van de follow-up periode. Het aantal voorgeschreven geneesmiddelen lag ook beduidend hoger bij intermittent en lange termijn PPI-gebruik (13).

In de studie van TAI kreeg men na 1:1 PMS en matching op basis van leeftijd, geslacht en index jaar een totaal van 7 863 PPI-gebruikers en 7 863 niet-gebruikers ouder of gelijk aan 40 jaar met vergelijkbare covariaten. Men wou de associatie tussen eender welk type dementie en PPI-gebruik onderzoeken in de Aziatische bevolking, gebruikmakend van de NHIRD. De follow up betrof meer dan tien jaar. Het PPI-gebruik werd ingedeeld naargelang dosering: <28 gedefinieerde dagelijkse dosis (DDD), 28-48 DDDs, 49-83 DDDs en >84 DDDs om de invloed van cumulatief PPI-gebruik na te gaan. De diagnose dementie werd gesteld op basis van minstens twee ambulante visites of één hospitalisatie voor dementie en diagnostiek door een neuroloog of psychiater. 707 gevallen van dementie traden op na een gemiddelde follow up van negen jaren (14).

### *4.1.2. Cohorte studies gebaseerd op de 'MEDication use and ALZheimer's disease' Databank*

De *'MEDication use and ALZheimer's disease'* Databank (MEDALZ) bevat alle Finse inwoners die minstens twee jaar in Finland woonden, met een klinisch geverifieerde diagnose van AD in de jaren 2005-2011. De diagnose AD werd gesteld op basis van anamnese, medische beeldvorming (CT of MRI-scan), exclusie van alternatieve diagnosen en nadien geconfirmeerd door een neuroloog of geriater. AD-patiënten werden geïdentificeerd uit het terugbetalingsregister, bijgehouden door de sociale verzekeringsinstelling van Finland. Het register 'Bijzondere vergoedingen' bevat gegevens over een

verhoogde tegemoetkoming voor geneesmiddelen voor de behandeling van chronische aandoeningen als diabetes, astma of AD. Elke AD-patiënt werd gematcht met een individu zonder AD op leeftijd, geslacht en verblijfsplaats.

Het Finse geneste case-controle onderzoek van TAIPALE et al. gebruikmakend van de MEDALZ-databank onderzocht de associatie tussen PPI-gebruik en AD bij alle thuiswonenden met een nieuwe diagnose van AD, ongeacht de leeftijd (n = 70 718). De gemiddelde leeftijd in de AD-cohorte was 80,2 jaar. Het PPI-gebruik werd gebaseerd op verstrekte in plaats van voorgeschreven medicijnen en gemodelleerd naar perioden van drugsgebruik met de *'from prescriptions to drug use periods'* (PRE2DUP)-methode. Er werd een latentievenster van drie en vijf jaar gehanteerd. Per patiënt met AD werden tot maximaal vier vergelijkende controles met vergelijkbare leeftijd, geslacht en regio gevonden (n = 282 858). Het aantal voorgeschreven geneesmiddelen en comorbiditeiten (cardiovasculaire ziekte, diabetes, depressie, CVA) is significant verhoogd in de AD-groep ($p < 0,0001$). PPI-gebruikers met of zonder AD bleken ouder en vaker van het vrouwelijke geslacht te zijn. Zij hadden bovendien meer frequent comorbiditeiten dan niet-gebruikers zoals cardiovasculaire ziekte, diabetes, CVA of depressie. Het aantal voorgeschreven geneesmiddelen was eveneens significant verhoogd in de PPI-groep (15).

JUNTUNEN et al. vergeleek 69 535 Alzheimerpatiënten met 69 535 dementievrije individuen van de MEDALZ-databank. Aangezien de databank geen informatie bevat over geneesmiddelengebruik in verschillende instellingen, werden personen die op het moment van AD-diagnose en gedurende de gehele follow-up van dit onderzoek gehospitaliseerd waren, uitgesloten. Nadien werden personen met AD zonder gematcht individu geëxcludeerd en vice versa. Na deze exclusie omvatte de definitieve onderzoekscohorte 138 706 personen. Onder de AD-patiënten gebruikten er 35,8% PPI's versus 39% bij de niet-dementerende personen ($p < 0,001$). De AD-patiënten hadden een significant groter aandeel in de lange termijn gebruikers; 20,3% versus 17,9% ($p < 0,001$). De gemiddelde gebruiksduur bij een eerste PPI was gemiddeld langer bij patiënten met AD, 123 versus 71 dagen. Anderzijds was de gemiddelde duur van een eerste lange termijn gelijkaardig tussen AD-patiënten en vergelijkende cohorte, namelijk 499 en 496 dagen. In beide cohorten werd pantoprazole bij quasi de helft van de lange termijngebruikers gezien bij de eerste episode van lange termijngebruik (16).

PPI-gebruikers en lange termijngebruikers hadden meer frequent comorbiditeiten zoals cardiovasculaire aandoeningen, astma/COPD, reumatoïde artritis, kanker, bipolaire stoornis/depressie, gastro-intestinale bloedingen en voorgeschiedenis van middelenmisbruik dan niet- of korte termijngebruikers in de AD-groep en vergelijkende cohorte. Alsook het aantal geneesmiddelen die concomitant ingenomen werden, was hoger bij PPI-gebruikers zowel in de AD- als vergelijkende cohorte. Selectieve serotonine-heropnameremmers- (SSRI), clopidogrel- en bisfosfonatengebruik was significant verhoogd bij lange termijngebruik van PPI's in vergelijking tot korte termijn gebruik, zowel in de AD- als vergelijkende cohorte. Het NSAID-gebruik was vergelijkbaar tussen lange en korte termijn gebruik bij AD-patiënten

(20%) en de vergelijkende cohorte (24%). PPI-gebruikers in de AD-groep en vergelijkende cohorte waren vaker geassocieerd met gebruik van minstens tien andere geneesmiddelen bij de start van de follow up periode dan niet-gebruikers (13,3 en 12,3% versus vijf procent). Dit gegeven was nog prevalenter onder langetermijngebruikers (23,2% bij de AD-groep en 21,1% bij de vergelijkende cohorte) dan bij korte termijngebruikers (21,6% bij de AD-groep en 14,8% bij de vergelijkende cohorte). 50% van de PPI-gebruikers, 56% van de lange termijngebruikers en 46% van de korte termijn gebruikers met AD startten binnen het jaar met PPI's na de AD-diagnose! Voorspellers van lange termijn gebruik van PPI's zijn vrouwelijke geslacht, AD, gastro-intestinale bloedingen, reumatoïde artritis, cardiovasculaire aandoeningen, astma/COPD en gebruik van bisfosfonaten, SSRI's en antitrombotica. Nochtans vertoonden PPI-gebruikers minder AD-diagnose dan niet-gebruikers (16).

### *4.1.3. Cohorte studies gebaseerd op andere databanken*

De cohortestudie van HWANG et al. ging de mogelijke associatie na tussen cumulatieve blootstelling aan antacida (PPI en H2RA) en dementie bij 70 529 Koreaanse volwassenen van minstens 60 jaar oud. Er werden gegevens gebruikt van de Koreaanse nationale zorgverzekeringmaatschappij. De diagnose dementie werd gebaseerd op voorschriften voor dementie medicatie en intensiteit van raadpleging van de gezondheidszorg. Antacida-gebruik werd in deze cohorte significant geassocieerd met het vrouwelijke geslacht, diabetes type 2, hyperlipemie, hogere CCI score, aspirinegebruik, NSAID-gebruik indien geen aspirine gebruik en rookstatus. Tussen 2007 en 2013 werden er 1 297 gevallen van dementie geobserveerd. Karakteristieken die het dementierisico verhogen zijn een oudere leeftijd (aHR 1,90 CI = 1,82-1,98), vrouwelijk geslacht (aHR 1,44 CI 1,25-1,65), H2RA-gebruik (aHR 1,21 CI 1,13-1,51), nicotine abusus (aHR 1,18 CI 1-1,39), NSAID-gebruik zonder aspirinegebruik (aHR 1,13 CI 1-1,29) en diabetes type 2 (aHR 1,43 CI 1,26-1,62). Hypertensie, hyperlipemie en aspirine-gebruik zijn in deze studie niet significant geassocieerd met het risico op dementie (17).

De observationele longitudinale studie van GOLDSTEIN et al. bekeek de invloed van PPI-gebruik op conversie van de '*baseline'* cognitieve status (normale cognitie of mild cognitief falen (MCI)) naar MCI, dementie en AD bij 10 486 personen van 50 jaar of ouder. De informatie werd bekomen uit de *'National Alzheimer's Coordinating Center'* (NACC) databank van September 2005 tot 2015. De klinische diagnose van de cognitieve status werd gesteld door *'Alzheimer Disease center'* clinici. 884 PPI-gebruikers rapporteerden continue PPI-gebruik, 1 925 deelnemers intermittent gebruik en 7 677 geen PPI-gebruik. De continue of intermittente PPI-gebruikers waren significant ouder dan de niet-gebruikers. Een significant hoger aantal van de niet-gebruikers had een hoger educatieniveau dan diegene met intermittent of continu PPI-gebruik. Eveneens hadden de continue of intermittente PPI-gebruikers een significant hoger percentage aan hartziekten, diabetes mellitus, hypertensie, depressie, CVA of *'transient ischaemic attack'* (TIA) en anticholinergica- of H2RA-gebruik dan de niet-gebruikers (18).

GOMM et al. publiceerden in 2016 de resultaten van hun prospectieve cohorte studie bij bijna 75 000 patiënten, gebruikmakend van de Duitse databank van '*Allgemeine Ortskrankenkassen'* (AOK), de grootste Duitse wettelijke ziekteverzekering. Deze representeert ongeveer 50% van de ouderenpopulatie, alsook geassisteerd wonen en woonzorgcentra. Men onderzocht de associatie tussen PPI-gebruik en het optreden van eender welk type dementie bij 75-jarigen of ouder. Van de 73 679 deelnemers rapporteerden er 2 950 regelmatig PPI-gebruik, namelijk minstens één voorschrift in elk kwartaal van een achttien maanden interval. Er werd geen onderscheid gemaakt in subtypes dementie. PPI-gebruikers vertoonden significant een hogere kans op depressie, CVA, ischemische hartziekte en polyfarmacie. Zij waren over het algemeen ook ouder (19).

IMFELD et al. selecteerde 25 811 AD-gevallen en 15 218 vasculaire dementie (VaD) gevallen ouder of gelijk aan 75 jaar met een vergelijkbare gemiddelde leeftijd 80,9 versus 82,5 jaar, uit de *'Clinical Practice Research Datalink'* (CPRD)-databank. Deze werden geselecteerd op basis van een primaire diagnose na een algoritme met onder andere beeldvorming en specialistisch advies of een eerste voorschrift voor een acetylcholinesterase inhibitor of NMDA receptor antagonist zoals memantine. Hiernaast werden er een corresponderend aantal dementievrije controles geselecteerd, gematcht voor leeftijd, geslacht, kalendertijd en gedocumenteerde voorgeschiedenis. H2RA-gebruik werd als negatieve controle gebruikt omwille van de gelijkaardige indicaties en de afwezigheid van een associatie met dementie. Enkel depressie als comorbiditeit vertoonde een verhoogde OR van 1,54 (CI 1,47-1,61 $p < 0,0001$) bij AD. Actieve of passieve rookstatus werd significant geassocieerd met een verhoogd risico op VaD. Verder werd er een significant verhoogd risico op VaD gevonden bij arteriële hypertensie, diabetes mellitus, coronaire hartziekte, atriale fibrillatie, CVA en depressie. Zo'n 42,3% en 44,9% van respectievelijk de AD-patiënten en controles gebruikten ooit PPI's voor de index datum. De gemiddelde tijdsduur tussen PPI-gebruik bij AD-patiënten en indexdatum was 6,2 jaar bij de patiënten en 5,9 jaar bij de controles. Bij de VaD-patiënten en controles gebruikten respectievelijk 48,3% en 45,8% PPI's voor de indexdatum. De gemiddelde observatietijd tussen eerste PPI-voorschrift en indexdatum was hier 5,8 jaar bij patiënten en controles (20).

COOKSEY et al. selecteerde 315 078 individuen, ouder of gelijk aan 55 jaar met een gemiddelde leeftijd van 70,8 jaar uit de *'Secure anonymized information linkage'* (SAIL) databank waarbij 40,3% het mannelijke geslacht had. De gemiddelde follow-up was 13,04 jaar. De incidentie van dementie was 11,8%. De gebruikers en niet-gebruikers groep waren licht verschillend. 183 968 (58,4%) deelnemers hadden ooit een PPI-voorschrift gehad. Deze groep was gemiddeld een 2,2 jaar jonger dan de niet-gebruikers en het vrouwelijke geslacht was iets meer vertegenwoordigd, 60,2% versus 58,9%. De PPI-gebruikers rookten minder, hadden meer comorbiditeiten (diabetes, cardiovasculaire ziekte, depressie, hoofdtrauma, vitamine B12 deficiëntie, anemie) en chronische concomitante medicatie (anxiolytica, anticoagulantia, antiaggregantia, statines, hormoontherapie, Vitamine B12, antihypertensiva, H2RA).

Er werden ook meer sterfgevallen gerapporteerd bij de niet-gebruikers. Dit zou verklaard kunnen worden doordat PPI-gebruikers nauwer opgevolgd werden en frequenter het zorgsysteem/ huisarts raadpleegden. De covariaten: toenemende leeftijd, hoofdtrauma en depressie zijn geassocieerd met een verhoogd risico op dementie. Een laag BMI en cardiovasculaire aandoeningen zijn geassocieerd met een lager risico op dementie. Deze laatste is wat contradictorisch met eerdere resultaten. Wellicht zorgde in deze studie het verhoogde risico op overlijden bij ernstige comorbiditeiten ervoor dat patiënten stierven vooraleer ze dementie konden ontwikkelen (21).

HAENISCH et al. bestudeerden een onderzoekscohorte waarbij van de 3 076 geïncludeerde deelnemers ouder of gelijk aan 75 jaar, gemiddeld 23% PPI's gebruikten. Men maakte onder andere gebruik van de Duitse 'Study on Aging, Cognition and Dementiea in Primary Care Patients' (AgeCoDe)-databank. De gemiddelde leeftijd was 79 jaar. Onder de PPI-gebruikers zag men minder apolipoproteïne E4 (ApoE4) -allel dragers. Dementie, diabetes, CVA, ischemisch hartziekten en polyfarmacie waren wel frequenter aanwezig. De diagnose dementie werd gesteld door een ervaren (psychiatrische) geriater met behulp van de DSM IV criteria (4).

MA et al. maakten gebruik van de 'National Ambulatory Medical Care Survey' (NAMCS)- databank die 7,872,115,883 observaties bevatte. 7,7% van hen gebruikte PPI's (22).

#### *4.1.4. Observationele studies niet-gebruikmakend van bestaande databanken*

Bij borstkankerpatiënten worden PPI's gebruikt voor gastroprotectie, het voorkomen van erosie t.h.v. mucosale lijn door chemotherapie of chemosensitisatie en om de respons op chemotherapie te verhogen. Zodus kan het zijn dat kankerpatiënten PPI's nodig hebben tijdens en voorgaand aan hun chemotherapie, voor meerdere maanden. Om rebound hypersecretie te vermijden kan het daarenboven zijn dat ze deze nog lang na genezing doornemen. MADISON et al. zette in 2019, drie separate studies op.
Studie één betrof een longitudinale observationele studie over twee jaar bij 209 borstkankerpatiënten. Hiervan gebruikten 36 patiënten PPI's met een gemiddelde leeftijd van 59,6 jaar. Op drie momenten, namelijk voor de start van het PPI-gebruik; 8,4 maand en 20,2 maand nadien konden de patiënten aan de hand van de Kohli-schaal hun cognitieve symptomen doorgeven. Deze schaal peilde naar hun meest ernstige geheugen- en concentratieprobleem van de laatste vijf dagen, gaande van nul (geen symptomen) tot tien (ergste ooit). De patiënten waren gemiddeld 55,8 jaar oud waarvan 17% (36/207) PPI-gebruik rapporteerden bij de start en 66% continueerde tijdens de twee opvolgvisites. De PPI-gebruiksters zijn ietwat ouder (59,6 jaar versus 54,8 jaar).
Een tweede gerandomiseerde gecontroleerde studie, lopende over zes maand onderzocht het effect van yoga op inflammatie en vermoeidheid bij tweehonderd ex-borstkankerpatiënten. 169 van hen gebruikten geen PPI's. De gemiddelde leeftijd bij PPI-gebruikers was 54,4 jaar. De deelnemers werden willekeuring ingedeeld in de yoga en de niet-yogagroep. Eveneens op drie follow-up visites konden zij hun cognitieve

symptomen rapporteren aan de hand van de Kohli-schaal en de *'Breast cancer prevention trial'* cognitieve symptomen checklist (BCPT). Deze laatste beslaat cognitieve symptomen van de laatste vier weken.
In de derde studie onderzocht men 142 ex-borstkankerpatiënten waarvan 21 PPI's gebruikten met een gemiddelde leeftijd van 55,7 jaar. Er werden geen significante verschillen gevonden in de karakteristieken tussen gebruikers en niet-gebruikers. Er vond een visite plaats bij de start en 39 dagen later. Op deze twee visites werd er in een willekeurige volgorde een typhoïdvaccin of saline injectie toegediend. Tijdens elke visite werd het PPI-gebruik en cognitieve symptomen gerapporteerd a.d.h.v. de Kohli-schaal, BCPT checklist en de *'functional assesment of cancer therapy'* cognitieve schaal (FACT-cog) (23).

In hun observationele prospectieve studie rekruteerden ROSSI et al. 1 267 patiënten ouder of gelijk aan 65 jaar die opgenomen werden in het ziekenhuis en voorheen nog thuis woonden. Men ging het optreden van een bijkomende klinische interventie tijdens hospitalisatie en hun voorbeschikkende factoren na. 1 013 patiënten werden gehospitaliseerd via de spoedopname en 1 161 via interne afdelingen. 51,5% van de steekproef was van het mannelijke geslacht. De gemiddelde leeftijd was 78,8 jaar. De gemiddelde verblijfsduur in het ziekenhuis was negen dagen (24).

CORSONELLO et al. volgde 401 ouderen vanaf 65 jaar of ouder, elke drie maand gedurende één jaar op na ontslag uit het ziekenhuis. Men onderzocht de toename in functionele afhankelijkheid op basis van activiteiten uit het dagelijkse leven (ADL). Een PPI-voorschrift bij ontslag werd gedefinieerd als PPI-gebruik. Er werd verder onderscheid gemaakt in duur en dosering van het PPI-gebruik. PPI-gebruikers hadden meer comorbiditeiten zoals cognitieve disfunctie, peptische ulcera, GERD, diarree, chronische nierinsufficiëntie (CKD), anemie en meer voorgeschreven geneesmiddelen bij ontslag dan niet-gebruikers voor PMS. Na PMS werden geen significante verschillen meer vastgesteld tussen gebruikers en niet-gebruikers (25).

PARK et al. vervulden in 2018 een 'voorschrift sequentie symmetrie analyse' (PSSA) om het risico tussen PPI-gebruik en dementie te staven, gebruikmakend van de *'National Health Insurance Service-National Sample Cohort*' (NHIS-NSC). Deze methode wordt gebruikt om bijwerkingen van geneesmiddelen te detecteren en biedt een matige gevoeligheid en hoge specificiteit. Deze studie was bedoeld om de sequentieratio (SR) tussen PPI-gebruik en dementie in te schatten met behulp van een PSSA met een vertraging van 6 maanden. De SR is het aantal patiënten gediagnosticeerd met dementie na initiatie PPI-gebruik (causale groep) gedeeld door het aantal patiënten gediagnosticeerd met dementie voor initiatie PPI-gebruik (niet-causale groep). De SR laat toe de verhouding van dementie in de tijd blootgesteld aan PPI's in te schatten in vergelijking met die in de niet-blootgestelde tijd. De deelnemers waren 60 jaar of ouder. Als negatieve controle werd het gebruik van H2RA voorzien. PPI-gebruik werd vooral gerapporteerd in de leeftijdsklasse 70-79 jaar versus H2RA-gebruik in de klasse 60-69 jaar. De

helft van de PPI en H2RA groep werd gediagnosticeerd met een ander subtype dementie dan Alzheimer of vasculaire dementie. Het vrouwelijk geslacht gebruikte in deze cohorte vaker PPI's of H2RA dan het mannelijke geslacht (11).

De prospectieve cohorte studie van GRAY et al. telde 3 484 deelnemers ouder of gelijk aan 65 jaar met een gemiddelde leeftijd van 74 jaar, waarvan 90% blank en 59% vrouwen. Men wou nagaan of een hogere cumulatieve dosering van PPI's gepaard ging met een hoger risico op dementie. Deelnemers werden bij de start en elke twee jaar gescreend op dementie met behulp van het '*Cognitive Abilities Screening Instrument'* (CASI) en een multidisciplinair team. In deze cohorte zijn PPI-gebruikers vaker vrouwen, vaker afhankelijk voor hun dagelijkse activiteiten, vaker gehospitaliseerd in de afgelopen twee jaar en vaker gelinkt aan multimorbiditeit. Omeprazole was de meest voorkomende PPI in deze studie met 24,1% van de deelnemers. 30,5% van deelnemers had minstens één PPI-voorschrift. Onder de PPI-gebruikers werd er een onderverdeling gemaakt naargelang de totale gestandaardiseerde dagelijkse dosis (TsDD). 43,4% gebruikte één tot 180 TsDD's, 19,9% gebruikte 181 tot 730 TsDD's en vijftien procent gebruikte 731 tot 1825 TsDD's en 21,8% meer dan 1825 TsDD's. In deze laatste hoogst gedoseerde groep had 72,3% gebruiksperioden van meer dan drie jaar. Men keek naar de blootstelling over tien jaar met uitsluiting van voorschriften in het laatste jaar omdat dan de prodromale fase van dementie al kon ingesteld zijn (26).

ESHETIE et al. ging de prevalentie van potentieel inadequaat voorschrijfgedrag (PIP) onderzoeken m.b.v. het gevalideerde screeningsinstrument voor voorschriften bij een oudere populatie (STOPP) in hun retrospectieve cohorte studie. Dit werd volbracht in een populatiegebaseerde steekproef van Australische patiënten met dementie, gelijk of ouder dan 65 jaar in vergelijking met een cohorte zonder dementie. De studiecohorte bestond uit 8 280 personen met een gemiddelde leeftijd van 82 jaar die medicatie voor dementie gebruikten (memantine, risperidone, rivastigmine, donepezil, galantamine). Hieraan werden 41 400 personen zonder gebruik hiervan gekoppeld, gematcht voor leeftijd en geslacht. De groep met dementie medicatie had een hoger aantal comorbiditeiten, zonder verdere specificering. Daarentegen was het aantal geneesmiddelen wel gelijkaardig tussen beide groepen met een mediaan van 8. Het aantal voorschriften zonder verdere duiding lag hoger in de groep die dementie medicatie gebruikte, namelijk 50 versus 42 bij geen gebruik van dementie medicatie (27).

### *4.1.5. Proefdierstudies*

De dierstudie van SODHI et al. bij Zwitserse albinomuizen onderzocht het potentieel van lansoprazole bij experimentele dementie van het AD-type. Intracerebroventriculair streptozotocine (STZ) en een hoog vetrijk dieet (HFD) van 90 dagen gaf cognitieve stoornissen, abnormale biochemische wijzigingen en morfologische veranderingen in het muisbrein, vergelijkbaar met AD. Met de '*Morris water maze' (*MWM*)* test onderzocht men het leervermogen en geheugen. MWM is een op zwemmen gebaseerd

model waarbij het dier leert ontsnappen naar een verborgen platform. Het bestaat uit een groot rond zwembad waarbij het water met witte kleurstof ondoorzichtig werd gemaakt. De tank wordt verdeeld in vier gelijke kwadranten, gelijkblijvend gedurende de gehele studie. Een ondergedompeld platform (tien $cm^2$), wit geverfd, werd in de doelkwadranten van dit zwembad geplaatst, één cm onder het wateroppervlak. De positie van het platform werd niet gewijzigd tijdens de training. Elke muis kreeg vier dagen vier trainingsproeven op elke dag met een tussentijd van vijf minuten. De muis wordt in het water geplaatst, met een verschillende startpositie voor elke trainingsproef. De muis kreeg 120 seconden om het platform te vinden en mag hier dan twintig seconden blijven. Indien dit niet lukte wordt de muis geleid naar het platform. Als parameter gebruikt men de op dag vier ontsnappingslatentietijd (ELT): de tijd die nodig is om het verborgen platform te vinden is een maat voor leervermogen. Histopathologisch onderzoek van de hersenen werd ook volbracht. Merkers van oxidatieve stress en inflammatie werden gemeten, alsook de cholesterolwaarden in het serum (28).

BADIOLA et al. gebruikten Chinese hamster ovaria cellen als in vivo cellulair model om de effecten van lansoprazole en andere PPI's op de beta-amyloïd productie na te gaan. Men diende stijgende concentraties lansoprazole toe over 24 uur en kwantificeerde Aβ40 en Aβ40-gehalte. Verder diende men subsequent omeprazole, pantoprazole of esomeprazole in verschillende concentraties over 24 uur toe (2).

## 4.2. Studiebevindingen

### *4.2.1. Dementie (niet verder gespecificeerd) als eindpunt*

De retrospectieve cohorte studie door CHEN et al. bij 65-jarigen of ouder toonde dat PPI-gebruikers een significant verhoogd risico hebben op dementie in vergelijking met niet-gebruikers met respectievelijke incidentie per duizend persoonsjaren van 24,28 en 20,65. De aangepaste hazard ratio (aHR) bedroeg 1,42 met een 95% betrouwbaarheidsinterval (CI) van 1,07-1,84. Men zag een significante trend bij een hogere cumulatieve dosering (cDDD) PPI's: cDDD van 1-30 toonde een aHR van 1,69, cDDD > 365 toonde een aHR van 1,96 ($p < 0,001$). Hun bevindingen ondersteunen de nadelige invloed van PPI's op het risico op dementie (1).

De retrospectieve cohorte studie van WU onthulde na PMS geen significante verschillen in het risico op dementie tussen PPI-gebruikers en geen gebruik, ongeacht de leeftijdscategorie (40-60 jaar, >60 jaar). De aHR voor het ontwikkelen van dementie bij PPI-gebruikers was 0,72 (CI 0,51–1,03) in de eerste vergelijkende cohorte namelijk PPI-gebruik versus geen PPI-gebruik. In de derde vergelijkende cohorte werd er ook geen verschil gevonden in het risico op het ontwikkelen van dementie tussen PPI-gebruik of H2RA-gebruik (aHR 0,82 CI 0,58-1,17) (12).

Indien men het PPI-gebruik indeelde naargelang de gebruikstermijn met behulp van de *'group-based trajectory model*' analyse: kort, intermittent of lang zoals de studie van HUANG et al. vond men bij lange termijn PPI-gebruik de hoogste incidentiecijfers dementie in vergelijking met korte en intermittente termijn. Respectievelijke incidenties van 2,34 per honderd patiëntjaren bij korte termijngebruikers; 2,37 per honderd patiëntjaren bij intermittente gebruikers en 2,69 per honderd patiëntjaren bij langdurige gebruik. Na correctie voor leeftijd, geslacht, comorbiditeit, comedicatie, *'anticholinergic cognitive burden'* score en polyfarmacie ziet men geen associatie meer tussen lang en intermittent PPI-gebruik en dementie (13).

In de Aziatische populatie, onderzocht door TAI m.b.v. de NHIRD vertoonden PPI-gebruikers een licht verhoogd risico (HR 1,22 CI 1,05-1,42) op dementie na aanpassing voor de covariaten. PPI-gebruikers hadden een significant verhoogd risico op het ontwikkelen van dementie onafhankelijk van leeftijd, geslacht, comorbiditeit of comedicatie. Met name anticoagulantia, NSAID, antiaggregantia, antidiabetica, antihypertensiva, statines, leeftijd, geslacht, Charlson comorbiditeit index, diabetes mellitus, hypertensie, hyperlipemie, perifere vaatziekten, ischemische hartziekten, depressie en CVA. PPI-gebruikers zonder diabetes, depressie of cerebrovasculaire aandoeningen of met ischemische hartziekte, depressie, hypertensie of hyperlipemie hadden een significant verhoogd risico op de ontwikkeling van dementie!
Als covariaten waren depressie (aHR 2,73 CI = 1,91 – 3,89) en hyperlipemie (aHR 1,81 CI = 1,38 – 2,38) diegene met het hoogste risico op dementie. PPI-gebruikers die geen anticoagulantia, geen

antiaggregantia, geen antidiabetica, geen statines of geen NSAID's innamen hadden eveneens een significant verhoogd risico op dementie in vergelijking met geen PPI-gebruik! PPI-gebruikers die antihypertensiva innamen vertoonden een significant lager risico (p = 0,002) op dementie.
De meest gebruikte PPI's in 2000-2003 waren omeprazole, pantoprazole en lansoprazole in Taiwan in tegenstelling tot Duitse data waarbij dit omeprazole, pantoprazole en esomeprazole was. Deze subgroep analyse toonde een vergelijkbaar verhoogd risico op dementie voor omeprazole (HR 1,30 CI 1,09–1,54), pantoprazole (HR 1,36 CI 0,98–1,89) en lansoprazole (HR 1,20 CI 0,98–1,46). Doch enkel omeprazole had een significant verhoogd resultaat. Eveneens vond men een significante associatie tussen cumulatief PPI-gebruik en alle types dementie ($p_{trend}$ = 0,13). Mannelijke PPI-gebruikers hadden een significant verhoogd risico op de ontwikkeling van dementie (HR 1,24 CI 1,01-1,52) in tegenstelling tot het vrouwelijke geslacht. Een leeftijd hoger of gelijk aan 70 jaar is als covariaat eveneens geassocieerd met een verhoogd risico op dementie (aHR 1,38 CI 1,38-2,38) (14).

Het cohorte-onderzoek van HWANG toonde enkel een statistisch significante associatie tussen H2RA-gebruik en het risico op dementie (aHR 1,31 CI 1,13-1,51), niet voor PPI-gebruik (aHR 0 ,99 CI 0,70 – 1,39) en dementie bij de Koreaanse bevolking ouder of gelijk aan 60 jaar. Het effect van H2RA-blootstelling was prominenter in hoog risicogroepen zoals ouderen, dames en diabetici. Bij het concomitant gebruik van H2RA en PPI-gebruik zag men dat de associatie tussen dementie en antacida verzwakte en niet significant bleef (17).

GOMM et al. toonden in hun cohortestudie aan dat PPI-gebruik geassocieerd werd met een significant verhoogd risico op dementie (HR 1,44 CI 1,36-1,52; p < 0,001), zowel bij het mannelijke als vrouwelijke geslacht. Van de eventuele verstorende variabelen waren het voornamelijk depressie (HR 1,28), CVA (HR 1,37) en polyfarmacie (HR 1,16) die een verhoogd significant risico op incident dementie aantoonden. Andere risicofactoren zoals leeftijd, het vrouwelijke geslacht en diabetes verhoogden het risico discreet, doch significant. Ischemische hartziekte bleek zelf een beperkt protectief effect te hebben in het ontstaan van dementie (HR 0,93), misschien te wijten aan het concomitant gebruik van antihypertensiva. Indien men corrigeert voor al deze potentiële verstorende variabelen dan vond men een licht verhoogde HR voor de associatie tussen PPI-gebruik en dementie, namelijk 1,66 in plaats van 1,44 (19).
De drie meest voorgeschreven PPI's in deze studie, namelijk omeprazole, pantoprazole en esomeprazole werden verder uitgeklaard middels een subgroepanalyse. Men vond een gelijkaardig verhoogd risico op dementie voor omeprazole (HR 1,51) en pantoprazole (HR 1,58) en een wat meer uitgesproken risico voor esomeprazole (HR 2,12). Een indeling van de steekproef naargelang leeftijd (75-79, 80-84, en ≥85) toonde dat het risico op dementie bij PPI-gebruik gradueel daalt met de leeftijd, met de hoogste HR in de leeftijdsgroep van 75 tot 79 jaar. Het effect van de mogelijke verstorende variabelen zoals depressie en CVA daalt ook met de leeftijd. Dit zou te wijten kunnen zijn aan de dalende invloed van externe en

interne factoren op de progressie van dementie met de leeftijd, mogelijk als gevolg van een reeds gestart ziekteproces (19).

De onderzoekscohorte van HAENISCH et al. van 75 jaar en ouder vertoonde een verhoogd risico op dementie (HR 1,44 CI 1,10-1,90) en AD (HR 1,45 CI 1,03-2,05) bij PPI-gebruik met aandacht voor verstorende factoren. Leeftijd, ApoE4-dragerschap, depressie, diabetes, CVA verhoogden het risico op het ontwikkelen van eender welk type dementie. Diabetes en CVA vertoonden geen verhoogd risico op Alzheimer dementie in tegenstelling tot dementie. Op basis van geslacht, educatieniveau, polyfarmacie, ischemische hartziekten vond men geen verhoogd risico op dementie. Depressie (HR 2,28) en ApoE4 (HR 2,25) hadden de hoogste HR voor de ontwikkeling van dementie respectievelijk AD. Het Cox regressiemodel zonder tijdsafhankelijke covariaten bevestigde de associatie tussen eender welk type dementie (HR 1,57 CI 1,14–2,15; p = 0.006) en Alzheimer dementie (HR 1,51 CI 1,03–2,21; p = 0,04) en PPI-gebruik (4).

Haenisch en Gomm betreffen dus twee epidemiologische studies van ouderen vanaf 75 jaar zonder dementie waarbij PPI-gebruik tot 40% meer kans gaf op dementie na aanpassing voor leeftijd, geslacht, educatie, apoE4 status, polyfarmacie en comorbiditeiten (4, 19)

COOKSEY et al. stelde vast dat bij de niet-PPI-gebruikers de incidentie van dementie 12,3% was in tegenstelling tot de PPI-gebruikers met 11,4%. De gemiddelde leeftijd voor het optreden van dementie was vergelijkbaar; 81,5 jaar bij de niet-PPI-gebruikers en 82,1 jaar bij de PPI-gebruikers. Het overlijdensaantal was significant lager bij de PPI-gebruikers (43,5%) in vergelijking tot de niet-PPI-gebruikers (53,5%). In de PPI-groep werden de patiënten net iets ouder, 85 jaar versus 84,3 jaar. PPI-gebruik werd zodus niet geassocieerd met een verhoogd risico op dementie.
Met een aHR van 0,67 (CI 0,65-0,69; p < 0,001) bleek zelf een gereduceerd risico van ongeveer 30% op dementie. Men voerde een sensitiviteitsanalyse uit om de kans op misclassificatie te reduceren. Patiënten die gediagnosticeerd werden met dementie binnen het jaar na PPI-gebruik zullen hoogstwaarschijnlijk al in de prodromale fase van de ziekte gezeten hebben. Bij patiënten bij wie de diagnose dementie werd gesteld vijf tot tien jaar na de start van de behandeling, werd ook een verband aangetoond met een verminderde incidentie van dementie, wat nog meer steun geeft aan het idee dat PPI's niet geassocieerd zijn met het ontwikkelen van dementie. Uiteraard moet men ook rekening houden dat de toenemende leeftijd eveneens een verhoogde kans op overlijden meebrengt (21).

PARK et al. maakten gebruik van de PPSA methode om de hypothese dat PPI-gebruik geassocieerd is met dementie na te gaan. Bij de PPSA methode onderzoekt men de sequentieverhouding (SR). De SR wordt gebruikt om de verhouding van dementie incidentie in de tijd blootgesteld aan PPI’s te schatten in vergelijking met die in de niet-blootgestelde tijd. Als actieve vergelijkende component gebruikte men H2RA-gebruik. Men gebruikte een tijdsvenster van minder dan 6 maanden en includeerde enkel

deelnemers met PPI-gebruik tot drie jaar voor of na diagnose dementie. De aangepast SR (aSR) was gelijkaardig voor PPI's (aSR 1,21 CI = 1,16–1,27) en H2RA (aSR 1,91 CI = 1,80–2,02) indien dementie gedefinieerd werd volgens de ICD-10 codering. Indien dementie gedefinieerd werd naargelang het gebruik van dementie medicatie vond men eveneens vergelijkbare uitkomsten (PPI's: aSR 1,38 CI = 1,28–1,48; H2RA aSR 2,35 CI 2,13–2,59). In de gestratificeerde analyse om de associatie met de duur van het geneesmiddelengebruik (<30 dagen, 30-60 dagen, >60 dagen) na te gaan, werd er geen dosis-responsrelatie weerhouden. De aSR van beide geneesmiddelen was lager in de groep die deze meer dan 60 dagen innam in vergelijking met diegene die dit minder dan 30 of 30-60 dagen innamen. Onderverdeling naargelang het type dementie gaf alsook gelijkaardige resultaten tussen PPI's en H2RA. De negatieve controles met behulp van NSAID- en statinegebruik (omdat deze mogelijkerwijs het risico op dementie verlagen), weken ook niet significant af van de hoofdresultaten (11).

GRAY et al. ging na of een hogere cumulatieve dosering PPI's geassocieerd was met een verhoogd risico op dementie. De studie telde 3 484 deelnemers waarvan er 23,7% dementie ontwikkelden na een gemiddelde follow up periode van 7,5 jaar. 670 hiervan leden wellicht aan AD. Er werd geen associatie gevonden tussen cumulatief PPI-gebruik en risico op dementie (p = 0,66) en Alzheimer-dementie (p = 0,77). Deze conclusie bleef overeind bij verschillende en zelfs hoge cumulatieve doseringen. Zowel een TsDD van 365, 1 095 als 1 825 ongeveer gelijkgesteld aan één, drie en vijf jaar dagelijks gebruik toonde geen significante HR bij dementie en Alzheimer-dementie. Men kon eveneens geen significante associatie weerhouden tussen dementie en AD en PPI-gebruik zowel op vlak van duur als de langste continue gebruiksperiode. Na aanpassing voor comorbiditeit en het APOE-genotype bleven de resultaten gelijkwaardig (26).

### *4.2.2. Alzheimer dementie als eindpunt*

De resultaten van GRAY et al. en HAENISCH et al. met betrekking tot AD werden in de paragraaf hierboven reeds beschreven.

In de Finse MEDALZ studie van TAIPAILE et al. werd geen enkel PPI-gebruik geassocieerd met een risico op AD. Men zag slechts minimaal verschil in prevalentie van PPI-gebruik tussen gevallen en controles (<2%) waardoor er werd besloten tot een niet-significant toegenomen risico op AD bij PPI-gebruik. Langdurig cumulatief gebruik toonde een discreet beschermend effect ten opzichte van AD in het model zonder latentievenster (aOR's gaande van 1,04 bij minder dan één jaar gebruik tot 0,92 bij minstens drie jaar gebruik). Indien men een latentievenster toepaste was deze bescherming niet langer duidelijk. Minder dan één jaar PPI-gebruik werd in alle modellen geassocieerd met AD (aOR 1,03) (15). Er werd geen dosis-responsrelatie gezien tussen cumulatieve PPI-dosering uitgedrukt in DDD en AD. De categorie met de hoogste dosering (≥1.5 DDD) was geassocieerd met een hoger risico op AD in het model zonder latentievenster (OR 1,18). Deze significante associatie verdween bij gebruik van een drie-

of vijfjaars latentievenster. Bij het onderzoeken van de PPI's afzonderlijk werd er geen associatie tussen een specifieke PPI en AD waargenomen. Lansoprazole toonde een licht verhoogd risico in de modellen met latentievenster (aOR 1,05 bij driejaars en 1,06 bij vijfjaars latentievenster ). Het absolute verschil in gebruik van lansoprazole tussen gevallen en controles was minimaal, namelijk <0,5% (15).
Kortom dit onderzoek toonde geen consistente associatie tussen PPI-gebruik en het risico op AD. Zelfs lange termijn gebruik (drie jaar of meer) in de hoogste doseringscategorie (≥1.5 DDD) is niet geassocieerd met een verhoogd risico indien men gebruik maakt van een drie- en vijfjaars latentievenster tussen blootstelling en uitkomst. De resultaten bij cumulatief gebruik verschilden naargelang het toegepaste latentievenster. Ondanks de discreet statistische significante resultaten werden deze niet-consistente resultaten beschouwd als klinisch van geen belang. Er werd geen dosis-responsrelatie weerhouden zowel voor dosering als gebruiksduur (15).

JUNTUNEN toonde aan dat PPI-gebruik veelvoorkomend is bij ouderen, zowel met als zonder AD. Wellicht vertoonden AD-patiënten meer atrofie in de maag maar dit werd weerlegd doordat pernicieuze anemie gelijkwaardig was verdeeld tussen AD-patiënten en de vergelijkende dementievrije cohorte. PPI-gebruik was frequenter bij personen zonder AD, namelijk 39% versus 35,8% bij AD-patiënten (aOR 0,83 CI 0,81-0,84; p < 0,001). Daartegenover is langetermijngebruik van PPI's meer frequent bij AD-patiënten dan in de vergelijkende cohorte, 20,3% versus 17,9% (aOR 1,46 CI 1,41-1,51; p < 0,001). Andere voorspellers van lange termijn gebruik van PPI's zijn het vrouwelijke geslacht, AD, gastro-intestinale bloedingen, reumatoïde artritis, cardiovasculaire aandoeningen, astma/COPD en gebruik van bisfosfonaten/SSRI's en antitrombotica. PPI-gebruikers gebruikten meer antitrombotica, SSRI's, bisfosfonaten, orale corticosteroïden en NSAID's dan niet-gebruikers. Al deze geneesmiddelenklassen kunnen dyspepsie veroorzaken en zijn een risicofactor voor peptische ulcera. AD was minder frequent bij PPI-gebruikers met een aOR van 0,83 (CI 0,81-0,84) doch wel frequenter bij langetermijngebruik (aOR 1,46 CI 1,41–1,51) (16).

IMFELD et al. konden geen evidentie aantonen voor een verhoogd risico op AD of VaD bij eender welk PPI-gebruik in hun '*case-controle'* onderzoek. Als men patiënten die ooit PPI's innamen vergeleek met niet-gebruikers toonde dit zelfs een discreet verlaagde aOR van 0,85 (CI 0,82 – 0,89) op AD. Een toename van het aantal voorgaande voorschriften was niet geassocieerd met een verandering in risico op AD. De aOR bij honderd of meer voorschriften was 0,88 (CI 0,80-0,97), bij 1-4 voorschriften was deze 0,89 (CI 0,85-0,94). Geen enkele van de individuele PPI's (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole) werd geassocieerd met een verhoogd risico op AD.

### *4.2.3. Vasculaire dementie als eindpunt*

In de studie van IMFELD et al. werd PPI-gebruik eveneens niet gelinkt aan een verhoogd risico op VaD in vergelijking met geen gebruik. Gelijkaardig zag men een licht gedaalde aOR bij PPI-gebruik van 0,90

(CI 0,85-0,95). Bij honderd of meer voorschriften zag men wel een verhoogde aOR van 1,18 (CI 1,04-1,33). De aOR nam niet lineair toe met het aantal voorschriften. Er waren bovendien geen verschillen in de resultaten na toepassing van de verschillende vertragingstijden (verder info hierover niet voorhanden) (20).

### *4.2.4. PPI-gebruik en andere relevante eindpunten voor de huisartsgeneeskunde*

- *Cognitieve achteruitgang (MCI of AD) als eindpunt*

De observationele bevindingen in de studie van GOLDSTEIN et al. toonden geen evidentie voor een groter risico op dementie of Alzheimer dementie bij PPI-gebruik. Continu en intermittent PPI-gebruik werden zelfs geassocieerd met een lager risico op cognitieve achteruitgang (respectievelijk HR 0,78 CI 0,66-0,93; p = 0,005 en HR 0,84 CI 0,76-0,93; p < 0,001) als op conversie naar MCI of AD-dementie (respectievelijk HR 0,82 CI 0,69-0,98; p = 0,026 en HR 0,82 CI 0.74–0.91; p < 0,001) na correctie voor mogelijk verstorende variabelen. Continu PPI-gebruikers hadden een betere overleving dan intermittente gebruikers, dan nooit-gebruikers.

In de subgroepanalyse onderzocht men het effect in functie van de basale cognitieve status. Bij personen met normale cognitie was continue PPI-gebruik geassocieerd met een verlaagd risico op transitie naar MCI/dementie van eender welke etiologie (HR 0,73 CI 0,55-0,97; p = 0,03) en werd niet beschouwd als een significante risicofactor voor Alzheimer dementie (HR 0,74 CI 0.53–1.04; p = 0,08). Verder was intermittent PPI-gebruik bij deze deelnemers geen significante risicofactor voor cognitieve achteruitgang omwille van eender welke etiologie (HR 0,87 CI 0,74-1,01 p = 0,07), inclusief Alzheimer (HR 0,86 CI 0.71–1.04 p = 0,13).

Bij de deelnemers met MCI zag men dat intermittent PPI-gebruik een significant lager risico toonde op conversie van MCI naar dementie van eender welke etiologie (HR 0,86 CI 0,76-0,98; p = 0,03), inclusief Alzheimer ((HR = 0,83 CI 0,73-0,94; p = 0,01). Dit significant beschermend effect kon men niet weerhouden bij continu PPI-gebruik (18).

- *Potentieel inadequaat voorschrijfgedrag als eindpunt*

In de retrospectieve cohorte studie van ESHETIE et al. werd de prevalentie van PIP gemeten door middel van de STOPP-criteria. 79,1% van de patiënten die medicatie voor dementie gebruikten bleek blootgesteld te zijn aan minstens één STOPP criteria. Dit was significant verhoogd (p < 0,0001) in vergelijking met de groep zonder medicatiegebruik voor dementie, waarbij men 70,2% vond. Een kleine vijftien procent van de dementiecohorte beantwoordde zelfs aan vijf of meer STOPP criteria. Het mediaan aantal STOPP-criteria was in beide groepen twee. De meest prevalente STOPP-criteria in de studiecohorte die dementie medicatie gebruikte, waren anticholinergicagebruik, hooggedoseerd PPI-gebruik voor meer dan acht weken, benzodiazepinegebruik voor meer dan vier weken en gebruik van opiaten zonder concomitant laxeermiddel. Alle behandelingen, behalve hooggedoseerd PPI-gebruik

waren significant geassocieerd met het gebruik van dementie medicatie. Multivariate analyse toonde aan dat de kans op blootstelling aan PIP bij mensen die medicijnen voor dementie kregen, 44% hoger was dan die van de vergelijkingsgroep (aOR 1,44 $p < 0,0001$). Deze studie was de eerste die gebruik maakte van de STOPP-criteria om PIP-prevalentie na te gaan. Het gebruik van anticholinergica, benzodiazepines en het lange termijn gebruik van PPI's waren de meest frequente STOPP criteria bij personen die medicatie voor dementie gebruikten. Deze resultaten benadrukken de noodzaak van effectieve interventies om het voorschrijfgedrag bij mensen met dementie te optimaliseren (27).

- *Intercurrente aandoeningen tijdens hospitalisatie als eindpunt*

In het onderzoek van ROSSI et al. ontwikkelden zo'n 427 patiënten (33,7%) minstens één intercurrente aandoening (ICE) tijdens de hospitalisatie waarvan 279 één ICE, 84 twee ICE's en 64 drie of meer ICE's ervaarden. De meest voorkomende ICE's waren urineweginfecties, pneumonie, anemie, aritmie en elektrolytenstoornissen. In de univariate analyse werden leeftijd, blaaskatheter, Barthel index, hemoglobinegehalte, creatininegehalte en lichaamstemperatuur bij opname significant geassocieerd met een ICE ($p < 0,001$). 1,4% stierf ten gevolge van een ICE. Het verschil in gemiddelde hospitalisatieduur was eveneens significant, namelijk 14,6 dagen bij het ervaren van minstens één ICE versus 9,7 dagen bij de afwezigheid van ICE. PPI-gebruik voor opname werd bij 532 personen vastgesteld. PPI-gebruik is onafhankelijk geassocieerd met het optreden van minstens één ICE (RR 1,23 CI 1,01–1,50; $p = 0,04$), net zoals een blaaskatheter (RR 1,91 CI 1,57–2,32; $p < 0,001$), immunosuppressiva als thuismedicatie (RR 1,96 CI 1,17–3,29; $p = 0,01$) en lichaamstemperatuur bij opname (RR 1,19 CI 1,06–1,33; $p = 0,004$) (24).

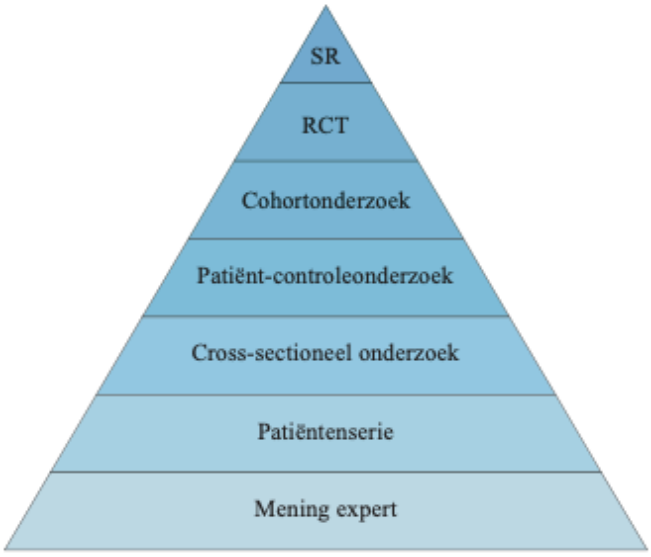
- *Afname van de activiteiten uit het dagelijks leven als eindpunt*

In de prospectieve observationele studie met *'propensity score matching'* van CORSONELLO et al. blijkt zo'n 8,2% van de cohorte minstens één van de ADL-activiteiten verloren te zijn tijdens de follow-up periode. Zes hiervan verloren minstens één ADL-activiteit na drie maanden, vier na zes maanden, veertien na negen maanden en negen na twaalf maanden. 5,2% van de niet-gebruikers versus 14,4% van de PPI-gebruikers verloren minstens één van de ADL activiteiten. Bij achteruitgang van ADL was PPI-gebruik meer frequent zowel voor (57,6% versus 30,7%, $p = 0,002$) als na PMS (82,6% versus 46,9%, $p = 0,001$). Eveneens zag men vaker langdurig en hooggedoseerd PPI-gebruik bij achteruitgang van zelfstandigheid. Na correctie voor eventuele verstorende variabelen werd PPI-gebruik significant geassocieerd met functionele achteruitgang (OR 1,75 CI 1,17-2,60 voor PMS, OR 2,44 CI 1,36-4,41 na PMS), net als hypoalbuminemie en cognitieve achteruitgang. Er werd een relatie gezien tussen functionele achteruitgang en de duur van het PPI-gebruik. De PPI-dosering werd niet significant geassocieerd met het verlies van één of meer activiteiten van het dagelijkse leven.

108 van de 347 deelnemers werden PPI's voorgeschreven zonder duidelijke indicatie. Na exclusie van patiënten met een gedocumenteerde PPI-indicatie, werd PPI-gebruik gediagnosticeerd in 28,7% van de functioneel stabiele patiënten en in 56,7% van de functioneel achteruitgaande patiënten. Na PMS kwam dit op 46,7% bij de stabiele patiënten en 85% bij de functioneel achteruitgaande patiënt (p = 0,001). Na exclusie van gedocumenteerde PPI-indicaties nam de associatie tussen PPI-gebruik en functionele achteruitgang discreet toe voor (OR 1,90 CI 1,19-2,76) en na PMS (OR 2.71 CI 1,36–5,20). De associatie met functionele achteruitgang was dus sterker in de groep zonder indicatie. Hospitalisatie lijkt dus het correct voorschrijfgedrag van PPI's niet te ondersteunen. Artsen in het ziekenhuis zouden hier meer aandacht moeten aan besteden om zo functionele achteruitgang door inadequaat voorschrijfgedrag van PPI's te voorkomen (25).

Uit het onderzoek van MADISON betreffende borstkankerpatiënten, de cross-sectionele studie van MA betreffende CKD, het onderzoek van WONG over Helicobacter pylori en de dierproeven van SODHI en BADIOLA uitgevoerd op muizen, werd geen relevante informatie weerhouden voor deze systematische review (2, 22, 23, 28, 29).

Alle relevante resultaten worden samengevat in onderstaande tabel. De laatste kolom geeft het artikel weer op de ladder van evidentie waarbij één staat voor een systematisch review met de hoogste evidentie, tot zeven die staat voor een mening met lage evidentie. De ladder van evidentie wordt hieronder nogmaals weergegeven (30).




*Figuur 4-1: Ladder van evidentie*
*Afkortingen: SR = systematisch literatuuronderzoek, RCT = gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek*

*Tabel 4-1: Samenvatting van de resultaten. Afkortingen: Obs. = observationeel design, PMS = 'propensity score matching'. HR = hazard ratio. SR = sequentie ratio. OR = odds ratio. RR = relatief risico. VS = voorschrift.*

| Uitkomst | | Studiedesign | Studiegrootte | Databank | Bevindingen | | Evidentie ladder |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **MAJOR** | *Dementie* (niet verder omschreven) | Chen, 2020<br>Obs. cohorte<br>Retrospectief | n=9348 (9348)<br>≥65 jaar | NHIRD | Significante associatie tussen PPI-gebruik en verhoogd risico dementie<br>Significante trend bij hogere cumulatieve dosering | aHR 1,42 (95% CI 1,07–1,84)<br>aHR 1,69 (cDDD 1-30) (95% CI 1,23-1,86)<br>aHR 1,96 (cDDD>365) (95% CI 1,63–2,47)<br>$p_{trend} < 0,001$ | 3 |
| | | Wu, 2020<br>Obs. cohorte<br>Retrospectief<br>PMS | n=2778<br>≥40 jaar | NHIRD | Geen significante associatie tussen PPI-gebruik en verhoogd risico dementie | aHR 0,72 (95% CI 0,51–1,03) | 3 |
| | | Huang, 2019<br>Obs. cohorte<br>Retrospectief | n=10533<br>≥65 jaar | NHIRD | Geen significante associatie tussen langetermijn en intermittent PPI-gebruik i.v.m. kortetermijngebruik en verhoogd risico dementie | Langetermijngebruik: HR 0,99 (95% CI 0,93–1,17)<br>Intermittent gebruik: HR 0,91 (95% CI 0,76–1,09) | 3 |
| | | Tai, 2014<br>Obs. cohorte<br>Retrospectief<br>PMS | n=7863 (7863)<br>≥40 jaar | NHIRD | Significante associatie tussen PPI-gebruik en verhoogd risico dementie<br>Significante associatie tussen cumulatief PPI-gebruik en dementie | HR 1,22 (95% CI 1,05–1,42)<br>$p_{trend} = 0,013$ | 3 |
| | | Hwang<br>Obs. cohorte<br>Prospectief | n=70529<br>≥60 jaar | | Geen significante associatie tussen PPI-gebruik en verhoogd risico dementie | aHR 0,99 (95% CI 0,70-1,39) | 3 |
| | | Gomm, 2016<br>Obs. cohorte<br>Prospectief | n=73 679<br>≥75 jaar | AOK | Significante associatie tussen PPI-gebruik en verhoogd risico dementie | aHR 1,66 (95% CI 1,57-1,76) | 3 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | |
| | Cooksey, 2020<br>Obs. cohorte<br>Retrospectief | n=315 078<br>≥55 jaar | SAIL | Geen significante associatie tussen PPI-gebruik en verhoogd risico dementie | aHR 0,67 (95% CI 0,65-0,67) | 3 |
| | Haenisch, 2014<br>Obs. cohorte<br>Prospectief<br>Longitudinaal | n=3076<br>≥75 jaar | AgeCoDe | Significante associatie tussen PPI-gebruik en verhoogd risico dementie | aHR 1,44 (95 % CI 1,10–1,90) | 3 |
| | Park, 2018<br>PSSA<br>Obs. cohorte | n=+- 1 miljoen<br>≥60 jaar | | Significante associatie tussen PPI-gebruik en verhoogd risico op dementie zowel indien dementie gedefinieerd werd volgens de ICD-10 codering als volgens het gebruik van dementie medicatie | aSR 1,21 (95% CI 1,16–1,27)<br>aSR 1,38 (95% CI 1,28–1,48) | 3 |
| | Gray, 2018<br>Obs. cohorte<br>Prospectief | n=3484<br>≥65 jaar | | Geen significante associatie tussen PPI-gebruik en verhoogd risico dementie<br>Geen dosis-responsrelatie | p = 0,66<br>365 TsDDs (HR 0,87 95% CI 0,65–1,18)<br>1 095 TsDDs (HR 0,99 95% CI 0,75–1,30)<br>1 825 TsDDs (HR 1,13 95% CI 0,82–1,56) | 3 |
| *Alzheimer Dementie* | Taipale, 2017<br>Case-controle | n=70 718 (282 858)<br>Gem. 80 jaar | MEDALZ | Geen significante associatie tussen PPI-gebruik en verhoogd risico AD | aOR 1,03 (95% CI 1,00–1,05) | 4 |
| | Juntunen, 2017<br>Obs. cohorte | n=69 535 (69 535)<br><65 tot ≥85 | MEDALZ | AD was minder frequent bij PPI-gebruikers met een aOR van 0,83 doch wel frequenter bij langetermijngebruik met een aOR 1,46 | aOR 0,83 (95% CI 0,81-0,84)<br>aOR 1,46 (95% CI 1,41-1,51) | 3 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Imfeld, 2018<br>Case-controle | n=41 029<br>AD 25 811<br>≥75 jaar | CPRD | Geen significante associatie tussen PPI-gebruik en verhoogd risico AD<br>Geen cumulatief doseringseffect | aOR 0,85 (95% CI 0,82–0,89)<br>1-4 VS aOR 0,89 (95% CI 0,85–0,94)<br>>100 VS aOR 0,88 (95% CI 0,80–0,97) | 4 |
| | | Gray, 2018<br>Obs. cohorte<br>Prospectief | n=3484<br>≥65 jaar | | Geen significante associatie tussen PPI-gebruik en verhoogd risico AD<br>Geen dosis-responsrelatie | p = 0,77 | 3 |
| | | Haenisch, 2014<br>Obs. cohorte<br>Prospectief | n=3076<br>≥75 jaar | - | Significante associatie tussen PPI-gebruik en verhoogd risico AD | aHR 1,45 (95% CI 1,03–2,05) | 3 |
| | *Vasculaire dementie* | Imfeld, 2018<br>Case-controle | n=41 029<br>VaD 15 218<br>≥75 jaar | CPRD | Geen significante associatie tussen PPI-gebruik en verhoogd risico VaD<br>Geen cumulatief doseringseffect | aOR 0,90 (95% CI 0,85–0,95) | 4 |
| **ANDERE** | *Conversie cognitieve status* | Goldstein, 2017<br>Obs. cohorte<br>Retrospectief | n=10 486<br>≥50j | NACC | Personen met normale cognitie of MCI:<br>continu PPI-gebruik gaf een lager risico op achteruitgang cognitieve functies (1) en op conversie naar MCI/ AD (2)<br>Intermittent PPI-gebruik gaf een lager risico op cognitieve achteruitgang (3) en op conversie naar MCI/ AD (4) | (1) HR 0,78 (95% CI 0,66–0,93)<br>(2) HR 0,82 (95% CI 0,69–0,98)<br>(3) HR 0,84 ( 95% CI 0,76–0,93)<br>(4) HR 0,82 95% CI 0,74–0,91 | 3 |
| | *PIP* | Eshetie, 2019<br>Obs. cohorte | n=8280<br>≥65j | | PIP komt vaker voor bij mensen die medicijnen voor dementie | aOR 1,44 (95% CI 1,35-1,53) | 3 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Retrospectief | | | hebben gekregen dan bij mensen die dat niet kregen. | | |
| *ICE* | Rossi, 2016<br>Obs. cohorte<br>Prospectief | | | PPI-gebruik is onafhankelijk geassocieerd met het optreden van minstens één ICE | RR 1,23 (95% CI 1,03–1,53) | 3 |
| *ADL* | Corsonello, 2014<br>Obs.<br>Prospectief<br>PMS | n=401<br>≥65 jaar | | Na correctie voor eventuele verstorende variabelen werd PPI-gebruik significant geassocieerd met functionele achteruitgang<br>Er werd een relatie gezien tussen functionele achteruitgang en de duur van het PPI-gebruik<br>De PPI-dosering werd niet significant geassocieerd met het verlies van één of meer ADL<br>Na exclusie van gedocumenteerde PPI-indicaties nam de associatie tussen PPI-gebruik en functionele achteruitgang discreet toe | OR 2,44 na PMS (95% CI 1,36-4,41)<br><br>OR 2,71 na PMS (95% CI 1,36-5,20) | 3 |

## 5. Discussie

In de discussie wordt de nadruk gelegd op de verscheidene definities van PPI-gebruik en de diagnostische mogelijkheden bij dementie. De wijze waarop deze twee factoren beschreven of bestudeerd worden, kan een belangrijke wijziging in de interpretatie van de resultaten met zich meebrengen.

### 5.1. Definitie PPI-gebruik

#### *5.1.1. PPI-gebruik pas 'geldig' vanaf een welbepaalde dagdosering*

In de studie van WU et al. werd de diagnostiek voltooid door een psychiater/neuroloog met behulp van de DSM IV criteria, gevolgd door minstens twee ambulante visites. PPI-gebruikers werden gedefinieerd als een waarde van meer dan 60 als cumulatieve gedefinieerde dagelijkse dosis (cDDD) in plaats van elk gebruik, zodat de accumulerende dosis hoog genoeg zou zijn. Eveneens werd de startdatum van follow-up pas genomen indien de cDDD > 60, om *'immortal time'* bias te vermijden (12).

#### *5.1.2. Gebaseerd op het aantal voorgeschreven geneesmiddelen*

De retrospectieve longitudinale studie van HUANG et al. gebruikte de datum van het 1e PPI-voorschrift als indexdatum. Er werd rekening gehouden in de trajectperiode met ischemische hartziekten, diabetes, depressie, CVA, het aantal hospitalisaties, Charlson comorbiditeit index, polyfarmacie en medicatie gerelateerd aan cognitieve dysfunctie en/of dementie zoals antacida, H2RA, benzodiazepines en anticholinergica. Er werd gebruik gemaakt van de voorschriftendatabank van de apotheek om 'recall' bias te voorkomen. Dementerende personen kunnen zich mogelijkerwijs blootstelling aan PPI's niet meer herinneren (13).

De prospectieve cohorte studie van GOMM et al. hield rekening met de leeftijd, het geslacht, comorbiditeiten zoals CVA, depressie, ischemische hartziekten en diabetes en polyfarmacie. Er werd geen informatie geïncludeerd wat betreft het gebruik van aluminiumbevattende antacida. Er waren eveneens geen gegevens voorhanden over GERD, obstructief slaapapneusyndroom (OSAS), de ApoE4 allelstatus, sociodemografische factoren als lichaamsgewicht, rook, drugs- en alcoholstatus, mentale gezondheid, hypertensie, hyperlipemie, dosering, familiale anamnese dementie en het educatieniveau, die allen cognitieve implicaties kunnen hebben (19). De inname van aluminium via de voeding zou neurotoxisch zijn en een oorzakelijke rol spelen in het ontstaan en progressie van dementie. Veel krachtige antacida bevatten aluminiumhydroxide en worden vaak jarenlang ingenomen door patiënten met een maagzweer of gastro-oesofageale reflux voordat er PPI's worden opgestart of concomitant gebruik (31). OSAS en GERD kunnen cognitieve achteruitgang veroorzaken, voornamelijk bij Apo E-genetische varianten of bij een voorgeschiedenis van CVA. Gastro-oesofageale refluxziekte kan gezien

worden als indicatie voor een protonpompremmer, maar kan evengoed een surrogaat zijn voor obesitas, verhoogde *'body mass index'* of het obstructief slaapapneusyndroom (32). In vorige analyses van Gomm bracht men OSAS en obesitas in rekening als comorbiditeit maar deze toonden toen geen associatie met dementie (33). Doordat regelmatige PPI-gebruikers een grotere kans hebben om de diagnose dementie te krijgen als gevolg van een toegenomen gebruik van het gezondheidszorgsysteem, werd het aantal gezondheidszorgraadplegingen per drie maand in percentage gebruikt als een proxy variabele voor het gebruik van de gezondheidszorg in het algemeen (19).

De diagnose dementie werd gebaseerd op een veeleisende en nauwkeurige codering wat mogelijkheid tot misclassificatie met zich meebracht. Gomm et al stelden ook een gelijkwaardig gebruik van de gezondheidszorg bij de PPI-gebruikers en niet-gebruikers, maar nergens werd deze informatie gestaafd (34). In de studie werd polyfarmacie (5 of meer geneesmiddelen naast PPI's) geïncludeerd als verstorende variabele. Er werd niet gespecificeerd voor bijvoorbeeld anticoagulantia-, antitrombotica-, antihypertensivagebruik,… Gomm et al. hielden bovendien geen rekening dat PPI-gebruik een gevolg kan zijn van polyfarmacie. Door zowel PPI-gebruik als een oorzakelijke factor van PPI-gebruik, namelijk polyfarmacie te includeren kan dit de resultaten verstoren. Zeker omdat het aandeel polyfarmacie bij PPI-gebruikers en niet-gebruikers significant verschilde (78,5% bij PPI-gebruik versus 53,1% bij niet-gebruikers). Men rapporteerde ook geen aanpassing van de hazard ratio na toevoeging van anticholinergica die het cognitief vermogen kunnen beïnvloeden. Er heerst ongerustheid dat PPI-gebruik toch een proxy variabele kan zijn voor anticholinergica-gebruik. Het lijkt dus niet aangewezen om het waargenomen risico enkel aan PPI-gebruik toe te schrijven zonder tal van risicovolle medicatie die de cognitie in ouderen kan beïnvloeden zoals benzodiazepines, narcotica en anticholinergica in rekening te brengen (35).

SHARMA et al. benoemde de kleine steekproefgrootte van PPI-gebruikers (n = 2950, vier % van de cohorte) in tegenstelling tot de niet-PPI-gebruikers ( n = 70 729) in het onderzoek van Gomm. Door dit grote verschil in aantallen kon er bias plaatsvinden. Het verschil in gemiddelde leeftijd ($p < 0,001$), vrouwelijk geslacht ($p < 0,001$) en CVA ($p < 0,001$) was wellicht klinisch niet relevant maar wel statistisch significant. De gevonden associatie tussen PPI-gebruik en dementie was mogelijkerwijs niet accuraat door de grote verschillen tussen de twee cohorten (36).

### *5.1.3. Gebaseerd op het aantal aangekochte in plaats van voorgeschreven geneesmiddelen*

In de Finse case-controle studie van TAIPALE met 70 718 AD-patiënten et al. werd de diagnose AD gesteld op basis van een vooropgesteld protocol met CT of MRI en een certificaat met diagnose door geriater of neuroloog. Er werd een latentievenster van drie en vijf jaar onderzocht waardoor omgekeerde causaliteit voorkomen werd. Men bracht comorbiditeiten als hypertensie, coronaire ziekten, chronisch

hartfalen of aritmie, diabetes, depressie en CVA in rekening. Informatie rond de ernst hiervan was niet beschikbaar, alsook niet de familiale voorgeschiedenis wat betreft dementie. Er waren in deze studie geen PPI's beschikbaar zonder voorschrift waardoor blootstellingsmisclassificatie vermeden werd. Eveneens werd het gebruik gebaseerd op de geconsumeerde en niet de voorgeschreven hoeveelheid (15).

De diagnose in het onderzoek van JUNTUNEN et al. werd gesteld op basis van expliciete diagnostische criteria met gebruik van beeldvorming doch gegevens over de ernst ontbraken. In het voorschrijfregister baseerde men zich op verkochte geneesmiddelen in plaats van voorgeschreven geneesmiddelen. Hierdoor werd er gecorrigeerd voor therapiecompliantie. Men maakte verder gebruik van de wiskundige PRE2DUP-methode die het persoonlijk aankooppatroon gebruikt om geneesmiddelengebruik in te schatten. Slechts een beperkt deel van het PPI-gebruik was toe te schrijven aan '*over the counter'* (OTC)-gebruik. Door gebruik te maken van de MEDALZ-cohorte werden alle inwoners ongeacht leeftijd of inkomen gedekt. Door de uitgebreidheid van de cohorte was de kans om significante zaken te vinden vergroot. Het ontbreken van '*recall'* of rapportagebias is hierbij ook een meerwaarde. Helaas ontbraken er gegevens over levensstijl zoals roken en alcoholgebruik (16).

### *5.1.4. Zelfgerapporteerd gebruik*

In het onderzoek van GOLDSTEIN et al. werd er rekening gehouden met leeftijd, ras, geslacht, educatie, hypertensie, diabetes, hartziekten, CVA of TIA, depressie en gebruik van anticholinergica en/of H2RA. Het is mogelijk dat PPI-gebruikers met cardiovasculaire risicofactoren betere gezondheidszorg ontvingen dan niet-gebruikers wat resulteerde in een verminderd risico op dementie. In de NACC databank was er geen informatie voorhanden over de dosering van het PPI-gebruik. Bovendien is ook hier het zelfgerapporteerde medicatiegebruik een struikelblok, zeker bij deelnemers met MCI. De diagnose van de cognitieve status werd gesteld door ervaren clinici, zonder gebruik te maken van beeldvorming (18).

### *5.1.5. PPI's ook beschikbaar zonder voorschrift*

GRAY et al onderzocht medicatiegebruik over een langere periode dan de andere twee Duitse studies, namelijk gemiddeld 7,5 jaar versus zeven en 4,5 jaar bij respectievelijk Gomm en Haenisch. Dit leunt meer aan bij de biologische realiteit waarbij dementie een lange latentieperiode kent. Deze studie had ook informatie over verschillende blootstellingsgehaltes en -duur eerder dan een categorische variabele van gebruik versus geen gebruik. In de studie van Gray werd de diagnose dementie gesteld op basis van cognitieve screening en gestandaardiseerde onderzoeken. Hierdoor werd het onderkennen of onderschatten van dementie zoals bij studies gebaseerd op data vermeden (26).
Gray et al. gebruikten hypertensie, diabetes mellitus, CVA, coronaire hartziekten, depressie, aantal

hospitalisaties in de afgelopen twee jaar, gebruik van anticholinergica/NSAID's, fysieke activiteit, BMI en functionele gegevens als mogelijke verstorende variabelen. Daartegenover werd het vitamine B12-gehalte niet opgenomen in deze studie. Men onderzocht hier ook de cumulatieve dosering over tien jaar waardoor men geen uitspraak kon doen over een dosis. Er werd gebruikgemaakt van een latentie tijdsvenster van één jaar voor de diagnose, PPI-voorschriften in deze periode werden geëxcludeerd. In de hoogste cumulatieve doseringsklasse was er slechts een beperkt aantal gebruikers waardoor een beperkt verhoogd risico op dementie niet kon uitgesloten worden. Door het beschikbaar zijn van OTC PPI's sinds 2003 kon er ook misclassificatie ontstaan van PPI-gebruik. Men probeerde deze verstoring te beperken door zelfgerapporteerd PPI-gebruik in rekening te brengen. Minder dan vijf procent van de patiënten gaf dit aan. Gray et al. menen dat personen met een tot nog toe niet-gediagnosticeerde dementie het gezondheidssysteem frequenter zullen gaan raadplegen, en dit al vanaf drie jaar voor hun diagnose, waardoor de kans op PPI-gebruik toeneemt. Anderzijds zouden patiënten die behandeld worden met PPI's ook frequenter hun gezondheidsinstelling raadplegen waardoor de kans op het diagnosticeren van dementie verhoogt. Dit kan eveneens tot misclassificatie bias leiden van de uitkomsten (26).

In de CPRD waarvan IMFELD et al. gegevens onderzochten, was er geen informatie voorhanden over educatieniveau, huwelijksstatus en socio-economische status. Aangezien het een case-controlestudie betrof, werd er deels gecorrigeerd voor de socio-economische status. De diagnose dementie werd gesteld op basis van een algoritme bestaande uit specifieke dementietesten, specialistisch advies, klinische symptomen en beeldvorming. In de CPR-databank was er een prevalentie van 45% voor PPI-gebruik wat ten goede komt aan de statistische kracht van deze studie. De prodromale fase van dementie waarin angst of depressieve symptomen kunnen voorvallen leidde soms tot de opstart van SSRI's of selectieve serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI). Indien concomitant gebruik van antiaggregantia, NSAID's of anticoagulantia bestond, konden er ter preventie van ulcera PPI's opgestart zijn. Om voorschrijfbias o.w.v. deze prodromale symptomen in de jaren voor de indexdatum te minimaliseren, werd de indexdatum bij AD of VaD-gevallen en hun controles terug geschoven met intervallen van één jaar met herevaluatie van de resultaten. In de UK is er bovendien de mogelijkheid om PPI's zonder voorschrift te bekomen waardoor het kon dat niet-blootgestelden toch PPI's/H2RA gebruikten waardoor de risico inschatting meer de nul zal benaderen. Misclassificatie van AD en VaD kon niet volledig uitgesloten worden, aangezien niet elke dementiediagnose beantwoordde aan een specifiek subtype (20).

Een terechte opmerking van TODA et al. wees erop dat één niet in het CI van (1,04-1,33) ligt waarbij men dus kan stellen dat er wél een verhoogd risico is op het ontwikkelen van VaD bij langdurig PPI-gebruik (≥ honderd voorschriften) (37). Imfeld staafde deze interpretatie met het feit dat in een groot observationeel onderzoek, hier gebruikmakend van de CPRD met meer dan tien miljoen patiëntendossiers, de OR een ruwe schatting kan zijn van het relatief risico. Doordat de OR, aangepast

aan verstorende variabelen (1,18) duidelijk lager lag dan de niet aangepast OR van 1,74 kon men stellen dat de niet aangepaste OR verstoord was. Indien men alle mogelijke verstorende variabelen zou kennen zou de aOR nog meer de waarde van één benaderen. Bovendien was er in de gehele studie geen duidelijk duur-responsrelatie en in de andere gebruikscategorieën (1-4, 5-19, 20-49 en 50-99 voorschriften) geen verhoogde OR waar te nemen. Om al deze redenen weerhielden Imfeld et al. geen significant verhoogd risico op VaD bij langdurig PPI-gebruik (38).

## 5.2. Diagnose dementie

In de verschillende studies komen er tevens diverse diagnostische criteria voor dementie aan bod. In de Nederlandse Huisartsenrichtlijnen wordt vermeld dat laboratoriumonderzoek naar reversibele oorzaken van dementie en routinematig medische beeldvorming niet geïndiceerd is (40). Een aantal onderzoeken hanteerden wel medische beeldvorming in hun diagnostiek (15, 16, 20) In enkele studies werd de diagnose dementie bovendien gesteund op het gebruik van dementie medicatie (17, 27, 38). Huisartsen kunnen in principe de diagnose zelf stellen, indien nodig in overleg met andere zorgverleners. Dit in tegenstelling tot de geïncludeerde studies waar diagnostiek vaak door neuroloog/ psychiater of geriater geschiedt (1, 4, 12, 14-16, 20). Voor het vaststellen van dementie in de huisartsenpraktijk is het noodzakelijk dat de huisarts de patiënt meerdere malen gezien heeft. Bovendien is diagnostiek alleen op basis van een heteroanamnese ontoereikend. Een aantal studies hanteerden een minimaal aantal poliklinische consulten of hospitalisatie als diagnostisch criterium (1, 12-14, 17, 18).

### *5.2.1. Zonder medische beeldvorming*

In het onderzoek van CHEN et al. werd de diagnose dementie gesteld door een psychiater of neuroloog m.b.v. de DSM IV criteria maar er werd geen beeldvorming gehanteerd hiervoor. Als mogelijke verstorende variabelen werden geslacht, leeftijd, indexjaar, CCI-score, comedicatie (NSAID's, antihypertensiva, antidiabetica, statines, aspirine en antidepressiva) weerhouden. ApoE4 allelstatus en familiale voorgeschiedenis van dementie konden niet in rekening gebracht worden omwille van ontbrekende informatie in de NHIRD.
Verstoring door indicatiebias kon eveneens een invloed hebben bij het nagaan van een associatie tussen PPI-gebruik en dementie. Inadequaat voorschrijfgedrag van PPI of H2RA komt veelvuldig voor bij ouderen. Ouderen die frequent gebruik maken van gezondheidszorgsystemen lopen dus een verhoogd risico op zowel een PPI- of H2RA-voorschrift als diagnose van dementie. Verder nam men het aantal jaarlijkse poliklinische consultaties ook mee als verstorende variabele om de mogelijke detectiebias te verminderen (1).

Om selectiebias te voorkomen werden patiënten die H2RA of PPI's gebruikten één jaar voorafgaand aan de indexdatum geëxcludeerd. Er was geen informatie beschikbaar over de patiëntcompliantie of de eigen bekostigde medicatie in NHIRD. Ten slotte werd er een latentievenster van één jaar ingebouwd

waarbij alle blootstelling één jaar werd vertraagd om te vermijden dat H2RA of PPI's opgestart werden als gevolg van de prodromi bij dementie (1).

### *5.2.2. Gebaseerd op het gebruik van anti-dementie medicatie*

HWANG et al. stelde de diagnose dementie op basis van een voorschrift voor een anticholinesterase (tacrine, donepezil, rivastigmine, galantamine) en minstens drie visites of één hospitalisatie van minstens drie dagen. Verder was er geen informatie aanwezig over het stadium van dementie. Bij de inclusiecriteria hoorde minstens één algemeen gezondheidsonderzoek waardoor patiënten die minder betrokken zijn met hun gezondheid mogelijkerwijs geëxcludeerd werden met als gevolg selectiebias. Men hanteerde een latentievenster van drie jaar; deelnemers die binnen de drie jaar na indexdatum dementie ontwikkelden werden geëxcludeerd.

≤ 30 DDDs PPI/H2RA werden geclassificeerd als niet-gebruikers. Eveneens bij deze populatie bestond het risico dat zoals in de studie van Huang, deelnemers hun PPI-gebruik kunnen stoppen en herstarten. Men stelde hier dat elke blootstelling cumulatief bijdraagt tot het langetermijnrisico op dementie. Indicatie bias werd geminimaliseerd door personen die meer kans hebben om PPI's voorgeschreven te worden zoals atherosclerose- of kankerpatiënten, te excluderen. Residuele verstoring door cognitieve inactiviteit, fysieke activiteiten, dieet en educatieniveau, genetische factoren werd niet vermeden. Verder waren er geen gegevens voorhanden van medicatiegebruik voor prodromi van dementie (angst, depressie, insomnia) die de cognitie ook kunnen beïnvloeden. Men kon niet verhinderen dat langetermijngebruikers van PPI's een hogere kans hebben om de diagnose dementie toegewezen te krijgen door hun verhoogd gebruik van de gezondheidszorg. In deze studie liep de follow-up van 2002 tot 2013 wat onvoldoende kan zijn om dementie te ontwikkelen in dit tijdsvenster (17).

ESHETIE et al. includeerde 8280 personen die anti-dementie medicatie gebruikten. Hiermee werd een groot aantal van de dementerende Australische populatie uitgesloten, mede omdat dementie medicatie voornamelijk bij AD wordt gebruikt. Deze beperking vond men ook al terug bij Hwang et al. Eshetie et al. stellen dat gezien de strikte criteria voor de levering van deze geneesmiddelen, de kans op een verkeerde classificatie van personen die geneesmiddelen voor dementie hebben verkregen, geminimaliseerd is. Aangezien de PBS-databank geen diagnostische gegevens bevatte werden ook andere diagnosen gestaafd op het gedocumenteerde geneesmiddelengebruik. Hierbij kan men nooit zeker zijn dat tricyclische antidepressiva bijvoorbeeld ingenomen werden voor depressie of voor neuropathische pijn. De vergelijkende cohorte kon patiënten met (nog) niet-gediagnosticeerde dementie of dementie anders dan AD bevatten. PBS bevatte eveneens geen gegevens uit het laboratorium of klinische informatie waardoor STOPP-criteria die hierop gebaseerd worden, geëxcludeerd werden (27).

In de studie van PARK et al. zou men door exclusie van het gebruik van ginkgo de incidentie van dementie kunnen onderschat hebben. Verder gebruikte men een tijdsvenster van minder dan zes maanden om de mogelijke protopathische vertekening te minimaliseren. Er vond bovendien enkel inclusie plaats van deelnemers met PPI-gebruik tot drie jaar voor of na diagnose dementie. Dit blootstellingsvenster van zes jaar was wellicht te kort om dementie te ontwikkelen. Een aSR > één voor H2RA's en PPI's kan suggereren dat beide medicijnen geassocieerd zijn met dementie. In deze studie werd een aSR > één bekomen doch geïnduceerd omdat de noemer (niet-causale groep) kleiner is dan de teller (causale groep). Park et al. speculeerden dat de kenmerken van het type dementie de grootte van de noemer en de teller kunnen beïnvloeden en veronderstelden dat het waarschijnlijker is dat beide associaties bij toeval werden ontdekt of door omgekeerde causaliteit. Deze suggestie kan worden gesteund door de resultaten voor NSAID's en statines die ook een aSR opleverden > 1. In het verleden werd gerapporteerd dat NSAID's en statines het risico op dementie verminderen. Park et al. maakten gebruik van verschillende blootstellingstijden (één, twee en zes jaar) zonder significante wijzigingen in de resultaten. Dit kon aanleunen bij het feit dat er mogelijkerwijs geen tijdsafhankelijke verstorende variabelen zijn. Er werd gebruik gemaakt van een actieve vergelijking namelijk H2RA-gebruik waardoor er minder risico was op potentiële resterende verstorende variabelen (11).

GRAY et al onderzocht medicatiegebruik over een veel langere periode dan de andere twee Duitse studies, namelijk gemiddeld 7,5 jaar versus zeven en 4,5 jaar bij respectievelijk Gomm en Haenisch. Dit leunt meer aan bij de biologische realiteit waarbij dementie een lange latentieperiode kent. Deze studie had ook informatie over verschillende blootstellingsgehaltes en -duur eerder dan een categorische variabele van gebruik versus geen gebruik. In de studie van Gray werd de diagnose dementie gesteld op basis van cognitieve screening en gestandaardiseerde onderzoeken. Hierdoor werd het onderkennen of onderschatten van dementie zoals bij studies gebaseerd op data vermeden (26).
Gray et al. gebruikten hypertensie, diabetes mellitus, CVA, coronaire hartziekten, depressie, aantal hospitalisaties in de afgelopen twee jaar, gebruik van anticholinergica/NSAID’s, fysieke activiteit, BMI en functionele gegevens als mogelijke verstorende variabelen. Daartegenover werd het vitamine B12-gehalte niet opgenomen in deze studie. Men onderzocht hier ook de cumulatieve dosering over tien jaar waardoor men geen uitspraak kon doen over een dosis-responsrelatie (meer risico bij 40 mg/d dan bij twintig mg/d). Er werd gebruikgemaakt van een latentie tijdsvenster van één jaar voor de diagnose, PPI-voorschriften in deze periode werden geëxcludeerd. In de hoogste cumulatieve doseringsklasse was er slechts een beperkt aantal gebruikers waardoor een beperkt verhoogd risico op dementie niet kon uitgesloten worden. Door het beschikbaar zijn van OTC PPI’s sinds 2003 kon er ook misclassificatie ontstaan van PPI-gebruik. Men probeerde deze verstoring te beperken door zelfgerapporteerd PPI-gebruik in rekening te brengen. Minder dan vijf procent van de patiënten gaf dit aan (26).

## 5.3. Andere

Volgende studies werden bij ‘Andere’ ondergebracht omwille van de eindpunten, verschillend van dementie, Alzheimer-dementie en vasculaire dementie.

COOKSEY et al. bracht een retrospectieve cohorte studie die superieur is als studiedesign boven een ‘case-controle’ studie omdat de blootstelling en covariaten alreeds gekend zijn. Men corrigeerde voor verstorende variabelen zoals diabetes, cardiovasculaire aandoeningen, depressie, angst, hoofdtrauma, hypertensie, cholesterolemie, vitamine B12-deficiëntie en concomitante medicatie zoals anxiolytica, antidepressiva, antiaggregantia, statines, hormoonvervangingstherapie, vitamine B12 supplementen, ijzer en antihypertensiva. De gemiddelde follow-upperiode bedraagt zestien jaar waardoor het risico op selectiebias geminimaliseerd werd (21).

CORSONELLO et al. corrigeerden voor demografische factoren als leeftijd, geslacht, cognitieve status, depressie, zelfstandigheid in ADL, continentie, voedingsstatus en algemene comorbiditeiten aan de hand van de ‘Cumulative Illness Rating Scale’. Eveneens gebruik van antitrombotica of NSAID’s werd geïncludeerd. Daarenboven werden comorbiditeiten als coronaire hartziekte, carotiden- en perifeer vaatlijden, atriale fibrillatie, veneuze trombose, longembolie, hartfalen, voorgaand CVA of TIA, GERD, peptisch ulcera, diarree, fracturen, COPD, CKD en anemie meegenomen in de evaluatie. Er was geen informatie voorhanden over de duur van PPI-gebruik voor de hospitalisatie. De oudere populatie met polyfarmacie en multimorbiditeit wordt nog vaak grotendeels uitgesloten van gerandomiseerde klinische onderzoeken (RCT). Observationele studies zijn vaak de enige manier om de veiligheid van geneesmiddelen bij complexe ouderen te onderzoeken. Ondanks dat de cohorte van CORSONELLO et al. klein was, is deze representatief voor een kwetsbare populatie met een hoog risico op functionele achteruitgang. De statistische kracht was wel beperkt. Door bij dit observationeel onderzoek gebruik te maken van PMS werd residuele ‘*confounding’* zo veel mogelijk geminimaliseerd (25).

HAENISCH et al. corrigeerden voor leeftijd, geslacht, educatieniveau, ApoE4 allelstatus, polyfarmacie, depressie, diabetes, ischemische hartziekten en CVA. De AgeCoDe-databank bevatte pas gegevens over geneesmiddelengebruik vanaf follow-up drie. Aangezien het een epidemiologische studie betrof, kon men enkel informatie geven over de statistische associatie tussen PPI-gebruik en het risico op dementie. Het onderliggend biologisch mechanisme zal nog verder opgehelderd moeten worden (4).

TAI et al. corrigeerden voor comedicatie zoals anticoagulantia, NSAID’s, antitrombotica, antidiabetica, antihypertensiva en statines. Verder werd er rekening gehouden met leeftijd, geslacht, Charlson’s index, comorbiditeiten als diabetes mellitus, hypertensie, hyperlipemie, perifere vaatziekten, ischemische hartziekte, depressie, en CVA. Deze studie differentieerde helaas niet tussen verschillende subtypes dementie zoals AD en vasculaire dementie omdat deze informatie niet beschikbaar was in de NHIRD (14). Doch vond de AgeCoDe studie van Haenisch et al. slechts subtiele verschillen tussen elk type

dementie en AD patiënten en gemengde dementie (4). De NHIRD bevatte ook geen genetisch informatie zoals de ApoE4 allelstatus en geen rookstatus, dieetinformatie, educatiegehalte of socio-economische status. Dit allen ook mogelijke risicofactoren voor dementie. Door gebruik te maken van deze databank werd *'loss to follow up'* vermeden en risico op selectiebias en *'recall bias'* geminimaliseerd (14).

## 6. Besluit en relevantie in de huisartsenpraktijk

De veiligheid van antacida en specifiek PPI's in relatie tot cognitieve achteruitgang wordt al lang in vraag gesteld. Verscheidene studies onderzochten het potentiële risico op cognitieve dysfunctie of dementie door PPI's. Het merendeel van de geïncludeerde studies berust op observationele data en/of heeft een retrospectief design. Observationele studies houden geen rekening met ongemeten bias en resterende (ongekende) verstorende variabelen. Studies die 'significante' associaties rapporteerden, hadden dikwijls een retrospectief design (bijvoorbeeld de studies van Chen et al en Tai et al. (1, 14)), dewelke onderhevig zijn aan verschillende types bias zoals voorschrijfbias en protopathische bias.
Bovendien was de gerapporteerde omvang van het risico op dementie of AD bij PPI-gebruikers over het algemeen onvoldoende hoog om klinisch relevant te kunnen zijn. Volgens Laine et al. is er bij een eerder lage hazard ratio ( <2) niet met zekerheid te stellen of de associatie (i) geldig is of (ii) het resultaat is van residuele bias. De (aangepaste) hazard ratio's voor PPI-gebruik en dementie zijn vaak kleiner dan 1,5 in dit literatuuronderzoek (39). Door de mogelijke invloed van residuele bias kan men niet concluderen dat de associatie tussen PPI-gebruik en dementie waarheidsgetrouw is. Niettemin kan men ook niet stellen dat een verhoogd risico op dementie bij PPI-gebruik niet bestaat.

### 6.1. Invloed van het studiedesign en selectiecriteria

Elk studietype heeft beperkingen, dewelke een invloed hebben op de betrouwbaarheid van de bekomen resultaten. Belangrijke beperkingen zijn onder andere patiëntrapportering van medicatiegebruik, zeker bij geheugenproblematiek. Cognitieve achteruitgang kan namelijk de communicatie omtrent symptomen en medicatiegebruik belemmeren. Daarenboven blijkt dat na het in rekening brengen van demografische kenmerken en comorbiditeiten associaties minder of niet meer significant bleken te zijn.

Een hele resem comorbiditeiten als hypertensie, diabetes mellitus, depressie, CVA, hartaandoeningen, polyfarmacie,… oefenen een invloed uit op het risico op dementie. Medicijnen die de resultaten kunnen beïnvloeden zijn H2RA, benzodiazepines, anticholinergica, antacida, antihypertensiva, antitrombotica, acetylsalicylzuur, antidiabetica, NSAID's, statines, anxiolytica,… In een aanzienlijk aantal studies ontbrak er informatie over genetische gegevens, familiale voorgeschiedenis van dementie en educatieniveau of andere. Bovendien is dementie een complexe multifactoriële aandoening waardoor residuele 'confounding' onmogelijk vermeden kon worden.

In tegenstelling tot RCT's, leveren observationele studies enkel een bewijs voor een aan- of afwezigheid van een associatie in plaats van een causaal verband aan te tonen tussen PPI-gebruik en mogelijke complicaties zoals dementie. Correlatie staat niet gelijk aan een oorzakelijk verband. Zodus, het verhoogd risico op dementie dat werd gevonden bij frequent PPI-gebruik is potentieel niet gerelateerd aan het PPI-gebruik op zich. In theorie is er nood aan prospectieve gerandomiseerde klinische studies waarbij de ene groep PPI's gebruikt en de ander niet. Enkel zulke studies waarbij men beide groepen in

de tijd kan volgen, kunnen ons een eenduidig antwoord geven op de vraag of PPI's dementie veroorzaken. In praktijk stuit dit op twee belangrijke bedenkingen. Enerzijds of het ethisch verantwoord is om mensen bloot te stellen aan een potentieel risico op dementie. Anderzijds staat de pathogenese en diagnostiek van deze multifactoriële aandoening nog onvoldoende op punt om de resultaten van een mogelijke RCT correct te gaan interpreteren.

## 6.2. De patiënt in zijn geheel

Het is niet enkel van belang om een correcte indicatie voor PPI-gebruik dan wel dan niet vast te stellen. Daarnaast is het van even groot belang om de patiënt in zijn geheel in kader te brengen. Dit literatuuronderzoek toonde naast PPI-gebruik, de eventuele invloed van verstorende variabelen aan op dementie. Comorbiditeiten en concomitant medicatiegebruik spelen tevens een rol in het brein. Als huisarts beschikt men (meestal) over al deze informatie en bevindt men zich in een uitermate geschikte positie om de risico's en baten van PPI-gebruik te gaan inschatten.

## 6.3. Het belang van een latentievenster

Aangezien het kan gebeuren dat PPI's opgestart worden omwille van prodromi van dementie zonder dat de diagnose er reeds is, is het belangrijk om een latentievenster in te bouwen. Helaas is het niet geweten hoelang de latente fase van dementie duurt (21). De gebruikte latentievensters in de studies van dit systematisch overzicht varieerden tussen zes maand, één, drie en vijf jaar (1, 11-13, 15, 17, 26). Er is zodus verder onderzoek naar de latentieperiode bij de verschillende subtypes van dementie nodig om nauwkeurigere resultaten te bekomen.

## 6.4. Algemene conclusie

De correlatie tussen PPI-gebruik en het risico op het ontwikkelen van dementie blijft tot op vandaag controversieel. Zo blijven resterende verstorende variabelen als gevolg van niet-gemeten factoren een uitdaging. Als huisarts is het dus van uitermate belang om bij elk geneesmiddel regelmatig na te gaan of de voordelen opwegen tegen de potentiële risico's m.a.w. een risicobatenanalyse. Zo kan langdurig PPI-gebruik zonder indicatie aangepakt en eventueel voorkomen worden. Hierbij is het van belang om extra aandacht te besteden bij oudere kwetsbare patiënten met multimorbiditeit en polyfarmacie, die op hun beurt ook cognitieve implicaties kunnen hebben. Als PPI's effectief geïndiceerd zijn, is het aangewezen de laagste effectieve dosis te gebruiken en indien mogelijk intermittent. Naast een verantwoord gebruik van PPI's is een combinatie met aanpassingen van de levensstijl (bv. vermijden van koffie, alcohol, vetrijke en kruidige maaltijden en rookstop) aangeraden.
Bovendien mag het regelmatig nazicht van de chronische medicatie hierbij niet vergeten worden. Het is eenvoudiger om geneesmiddelen die niet geïndiceerd zijn niet voor te schrijven dan patiënten te overtuigen/begeleiden tot afbouw na een lange gebruiksperiode. Dit geldt niet enkel voor de PPI's. Ook

bijvoorbeeld op het vlak van benzodiazepines vormt de gecreëerde afhankelijkheid door onvoldoende aandacht bij het voorschrijven nu voor een grote uitdaging. De rationale van dit literatuuroverzicht om initieel niet te handelen over het voorschrijfgedrag of '*deprescribing'* is omdat men zo vroeg als mogelijk in deze cascade moet gaan ingrijpen, nog vóór het (inadequaat) voorschrijfgedrag.

## 7. Referentielijst


1. Chen L-Y, Lin H-J, Wu W-T, Chen Y-C, Chen C-L, Kao J, et al. Clinical Use of Acid Suppressants and Risk of Dementia in the Elderly: A Pharmaco-Epidemiological Cohort Study. International journal of environmental research and public health. 2020;17(21).
2. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter L-M, Multhaup G, Lleó A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. PloS one. 2013;8(3):e58837-e.
3. Yuan M, Xie X-F, Cao W-F, Xiong Y-Q, Wu L-F, Zhou H-Y, et al. Proton Pump Inhibitors and the Risk of Dementia: Is There a Link? 2018. p. 585-.
4. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 2015;265(5):419-28.
5. Farmaka. Langdurig PPI-gebruik? Februari 2017. Available from: https://farmaka.bcfi.be/frontend/files/publications/files/langdurig-gebruik-van-ppi-s-presentatie.pdf.
6. Liang J-F, Chen Y-T, Fuh J-L, Li S-Y, Chen T-J, Tang C-H, et al. Proton pump inhibitor-related headaches: a nationwide population-based case-crossover study in Taiwan. Cephalalgia : an international journal of headache. 2015;35(3):203-10.
7. de la Coba Ortiz C, Argüelles Arias F, Martín de Argila de Prados C, Júdez Gutiérrez J, Linares Rodríguez A, Ortega Alonso A, et al. Proton-pump inhibitors adverse effects: a review of the evidence and position statement by the Sociedad Española de Patología Digestiva. Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva. 2016;108(4):207-24.
8. Fisher L, Fisher A. Acid-Suppressive Therapy and Risk of Infections: Pros and Cons. Clinical drug investigation. 2017;37(7):587-624.
9. Mospan CM. What are the precautions with proton pump inhibitor use for reflux disease? JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants. 2015;28(12):23-6.
10. Akter S, Hassan MR, Shahriar M, Akter N, Abbas MG, Bhuiyan MA. Cognitive impact after short-term exposure to different proton pump inhibitors: assessment using CANTAB software. Alzheimer's research & therapy. 2015;7:79-.
11. Park S-K, Baek Y-H, Pratt N, Kalisch Ellett L, Shin J-Y. The Uncertainty of the Association Between Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Dementia: Prescription Sequence Symmetry Analysis Using a Korean Healthcare Database Between 2002 and 2013. Drug safety. 2018;41(6):615-24.
12. Wu C-L, Lei W-Y, Wang J-S, Lin C-E, Chen C-L, Wen S-H. Acid suppressants use and the risk of dementia: A population-based propensity score-matched cohort study. PloS one. 2020;15(11):e0242975-e.

13. Huang S-T, Tseng L-Y, Chen L-K, Peng L-N, Hsiao F-Y. Does Long-Term Proton Pump Inhibitor Use Increase Risk of Dementia? Not Really! Results of the Group-Based Trajectory Analysis. Clinical pharmacology and therapeutics. 2019;106(3):616-22.
14. Tai S-Y, Chien C-Y, Wu D-C, Lin K-D, Ho B-L, Chang Y-H, et al. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: A nationwide cohort study in Taiwan. PloS one. 2017;12(2):e0171006-e.
15. Taipale H, Tolppanen A-M, Tiihonen M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S. No Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Alzheimer's Disease. The American journal of gastroenterology. 2017;112(12):1802-8.
16. Juntunen H, Taipale H, Tanskanen A, Tolppanen A-M, Tiihonen J, Hartikainen S, et al. Long-term use of proton pump inhibitors among community-dwelling persons with and without Alzheimer's disease. European journal of clinical pharmacology. 2017;73(9):1149-58.
17. Hwang IC, Chang J, Park SM. A Nationwide Population-Based Cohort Study of Dementia Risk Among Acid Suppressant Users. The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry. 2018;26(11):1175-83.
18. Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar I. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. Journal of the American Geriatrics Society. 2017;65(9):1969-74.
19. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. JAMA neurology. 2016;73(4):410-6.
20. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. Drug safety. 2018;41(12):1387-96.
21. Cooksey R, Kennedy J, Dennis MS, Escott-Price V, Lyons RA, Seaborne M, et al. Proton pump inhibitors and dementia risk: Evidence from a cohort study using linked routinely collected national health data in Wales, UK. PloS one. 2020;15(9):e0237676-e.
22. Ma C, Shaheen AA, Congly SE, Andrews CN, Moayyedi P, Forbes N. Interpreting Reported Risks Associated With Use of Proton Pump Inhibitors: Residual Confounding in a 10-Year Analysis of National Ambulatory Data. Gastroenterology. 2020;158(3):780-2.e3.
23. Madison AA, Woody A, Bailey B, Lustberg MB, Ramaswamy B, Wesolowski R, et al. Cognitive problems of breast cancer survivors on proton pump inhibitors. Journal of cancer survivorship : research and practice. 2020;14(2):226-34.
24. Rossi PD, Bilotta C, Consonni D, Nobili A, Damanti S, Marcucci M, et al. Predictors of clinical events occurring during hospital stay among elderly patients admitted to medical wards in Italy. European journal of internal medicine. 2016;32:38-42.

25. Corsonello A, Maggio M, Fusco S, Adamo B, Amantea D, Pedone C, et al. Proton pump inhibitors and functional decline in older adults discharged from acute care hospitals. Journal of the American Geriatrics Society. 2014;62(6):1110-5.
26. Gray SL, Walker RL, Dublin S, Yu O, Aiello Bowles EJ, Anderson ML, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Dementia Risk: Prospective Population-Based Study. Journal of the American Geriatrics Society. 2018;66(2):247-53.
27. Eshetie TC, Nguyen TA, Gillam MH, Kalisch Ellett LM. Potentially inappropriate prescribing in people with dementia: An Australian population-based study. International journal of geriatric psychiatry. 2019;34(10):1498-505.
28. Sodhi RK, Singh N. Defensive effect of lansoprazole in dementia of AD type in mice exposed to streptozotocin and cholesterol enriched diet. PloS one. 2013;8(7):e70487-e.
29. Wong AYS, Wong ICK, Chui CSL, Lee EHM, Chang WC, Chen EYH, et al. Association Between Acute Neuropsychiatric Events and Helicobacter pylori Therapy Containing Clarithromycin. JAMA internal medicine. 2016;176(6):828-34.
30. I.H.A. Aartman CvL. Onderzoeksontwerpen en de ladder van evidence. Ned Tijdschr Tandheelkd. 2007;114:161-5.
31. Keller DL. Proton Pump Inhibitors and Dementia Incidence. 2016. p. 1025-.
32. Freeman WD. Proton Pump Inhibitors and Dementia Incidence. 2016. p. 1026-7.
33. Gomm W, Haenisch B. Proton Pump Inhibitors and Dementia Incidence-Reply. 2016. p. 1028-9.
34. Nguyen L, Hur C. Proton Pump Inhibitors and Dementia Incidence. 2016. p. 1027-8.
35. Venci JV, Eisenberg KW. Proton Pump Inhibitors and Dementia Incidence. 2016. p. 1026.
36. Sharma K, Minagar A, Sun H. Proton Pump Inhibitors and Dementia Incidence. 2016. p. 1027
37. Toda K. Comment on "Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis". 2018. p. 1411-.
38. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Authors' Reply to Katsuhiro Toda's Comment on "Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis". 2018. p. 1413-.
39. Laine L, Nagar A. Long-Term PPI Use: Balancing Potential Harms and Documented Benefits. The American journal of gastroenterology. 2016;111(7):913-5.
40. NHG-werkgroep: Dieleman-Bij de Vaate AJM EW, Lunter-Driever PGM, Moll van Charante EP, Perry M, Schep-Akkerman A, Smit BSJ, Starmans R, Verlaan-Snieders MNE, Van der Weele GM. Dementie April 2020;M12.