

Protonpompremmers bij systemisch glucocorticoïdgebruik

Thomas P.C. Dorlo, Nynke G.L. Jager, Jos H. Beijnen en Jan H.M. Schellens

- DOEL** Een overzicht verschaffen van de incidentie van ulcus pepticum bij patiënten die systemisch glucocorticoïden gebruiken en van het achterliggende werkingsmechanisme, om te bepalen of er bij deze patiënten een rol is weggelegd voor maagbescherming door protonpompremmers (PPI's).
- OPZET** Literatuurstudie naar gepubliceerde meta-analyses en patiënt-controleonderzoeken, ondersteund met relevante literatuur over de effecten van glucocorticoïden op het ontstaan van ulcera.
- METHODE** Wij verrichtten een literatuuronderzoek met behulp van PubMed met de zoektermen 'adrenal cortex hormones', 'peptic ulcer' en hun synoniemen. Meta-analyses en patiënt-controleonderzoeken met meer dan 1000 patiënten werden geïncludeerd.
- RESULTATEN** De zoekopdracht leverde 970 artikelen op, waarvan 3 relevante meta-analyses en 3 relevante patiënt-controleonderzoeken. Uit alle meta-analyses kwam naar voren dat een ulcus pepticum hooguit een zeldzame complicatie is van systemische therapie met glucocorticoïden en bij minder dan 0,4-1,8% van de patiënten optreedt. Gezien deze lage incidentie is er geen reden tot routinematig voorschrijven van protonpompremmers bij systemische therapie met glucocorticoïden. Er is overtuigend bewijs voor het verhoogde risico op ulcera en het slechtere herstel hiervan bij gelijktijdig gebruik van NSAID's en systemische glucocorticoïden. Bij deze combinatie dient wel een PPI te worden voorgeschreven.
- CONCLUSIE** Systemische glucocorticoïden veroorzaken slechts zelden een ulcus pepticum. Routinematige profylactische toepassing van maagbescherming door middel van een PPI is daarom niet geïndiceerd bij kortdurend systemisch glucocorticoïdgebruik.

In Nederland wordt jaarlijks door ruim 10% van de bevolking een protonpompremmer (PPI) gebruikt.^{1,2} PPI's beïnvloeden de protonpomp in de pariëtale cellen van het maagslijmvlies en remmen zo de zuursecretie door deze cellen. Deze middelen worden toegepast bij ulcera in het gastro-intestinale stelsel, bij gastro-oesofageale reflux of om beschadiging van het maagslijmvlies door geneesmiddelgebruik te voorkómen.

NSAID's zijn bekende veroorzakers van gastro-intestinale ulcera. Conform de geldende richtlijn van onder meer de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen worden patiënten die NSAID's gebruiken vaak profylactisch met een PPI behandeld.³ Bij veel artsen heerst het idee dat systemische behandeling met glucocorticoïden een soortgelijk effect heeft als behandeling met NSAID's, en dat profylactisch gebruik van PPI's ook bij deze middelen geïndiceerd is.⁴ Het is echter de vraag of de toepassing van PPI's voor deze indicatie voldoende evidencebased is. Hierbij speelt ook dat langdurig gebruik van PPI's gerelateerd is aan ernstige complicaties zoals een verhoogd risico op infecties, diabetes mellitus, ongewenste geneesmiddeleninteracties en hypomagnesiëmie.⁵ Bovendien is het gebruik van PPI's bij glucocorticoïden mogelijk een onnodige kostenpost binnen de gezondheidszorg.

In dit artikel bespreken wij het verband tussen het optreden van gastro-intestinale ulcera en het gebruik van sys-

Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis en Slotervaartziekenhuis, Amsterdam.

Afd. Apotheek: dr. T.P.C. Dorlo, onderzoeker (tevens: Universiteit Utrecht, afd. Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrecht); N.G.L. Jager, MSc, apotheker-onderzoeker;

prof.dr. J.H. Beijnen, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog (tevens: Universiteit Utrecht, afd. Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrecht).

Afd. Klinische Farmacologie en Experimentele Therapie:

prof.dr. J.H.M. Schellens, internist-oncoloog en klinisch farmacoloog (tevens: Universiteit Utrecht, afd. Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrecht).

Contactpersoon: prof.dr. J.H.M. Schellens (j.schellens@nki.nl).

temische glucocorticoïden, en het nut van behandeling met PPI's hierbij. Daarbij gaan wij in op het wetenschappelijk bewijs uit klinisch onderzoek en op de mogelijke fysiologische aangrijpingspunten, en doen wij aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk.

MATERIAAL EN METHODEN

Wij verrichtten een literatuuronderzoek met behulp van PubMed met de volgende zoekterm: 'adrenal cortex hormones'[Mesh] AND ('peptic ulcer'[Mesh] OR 'peptic ulcer hemorrhage'[Mesh]). De laatste zoekactie werd gedaan op 8 januari 2013. Alle Engels- of Nederlandstalige publicaties waarin melding werd gemaakt van een meta-analyse van klinische gerandomiseerde studies die gericht waren op het vaststellen van de incidentie van een ulcus pepticum bij patiënten die systemisch glucocorticoïden gebruikten, werden geïncludeerd met behulp van toepassing van de PubMed-filter 'Meta-Analysis'. Van de geselecteerde meta-analyses werden de referenties en de abstracts van de 'Related Citations' op PubMed nagekeken. Relevante patiënt-controleonderzoeken (inclusiegrootte: > 1000 patiënten) naar het gebruik van systemische glucocorticoïden onder ulcuspatiënten werden gezocht als ondersteunende literatuur, door middel van het toevoegen van de volgende zoekterm aan de originele literatuurzoekopdracht: AND 'Case-Control Stu-

dies'[Mesh]. Van de geselecteerde patiënt-controleonderzoeken werden de referenties en de abstracts van de 'Related Citations' op PubMed nagekeken.

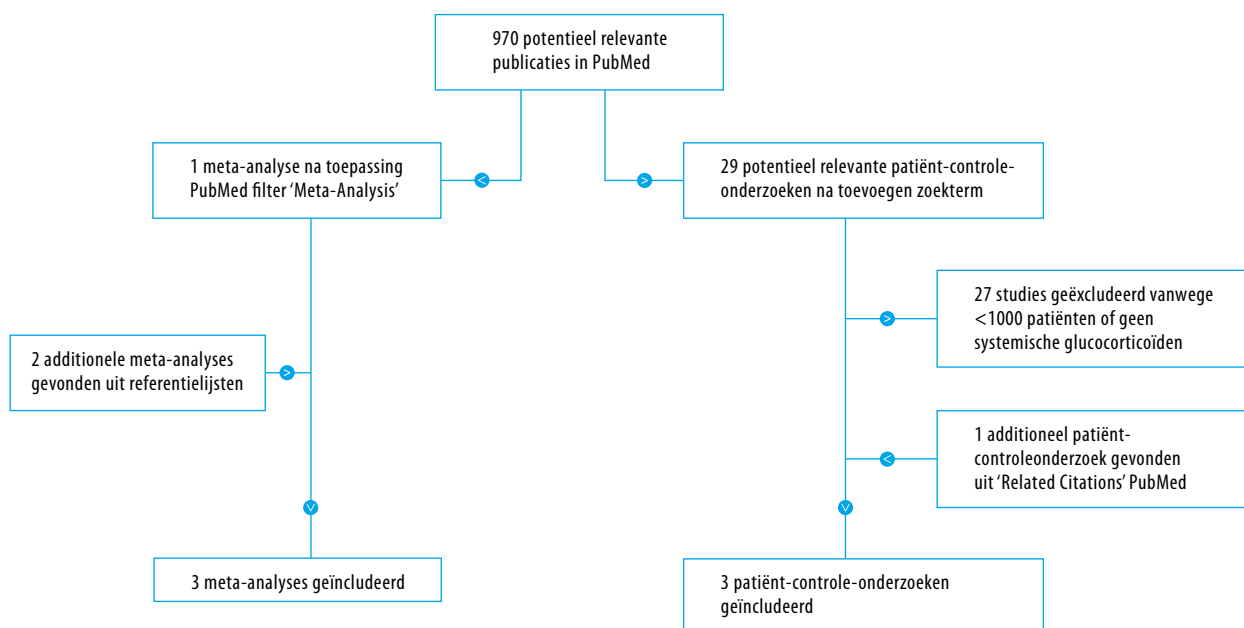
De abstracts en referenties van de gevonden publicaties werden onafhankelijk beoordeeld door beide eerste auteurs. Op basis van de resultaten uit de geïncludeerde meta-analyses en patiënt-controleonderzoeken werd in de originele PubMed-zoekopdracht naar aanvullende en ondersteunende literatuur gezocht op het gebied van mogelijke werkingsmechanismen van glucocorticoïden op het maagslijmvlies.

RESULTATEN

De originele literatuurzoekopdracht leverde 970 artikelen op; in figuur 1 is de verdere selectieprocedure van relevante meta-analyses en patiënt-controleonderzoeken weergegeven. Aanvullende literatuur over het werkingsmechanisme van glucocorticoïden op het maagslijmvlies en over de prostaglandine-inhibitie werd uit dezelfde literatuurzoekopdracht geselecteerd.

SYSTEMISCHE GLUCOCORTICOÏDEN EN ULCUS PEPTICUM

Kort na de introductie van glucocorticoïden in de jaren 50 van de vorige eeuw is, op basis van enkele patiëntenbeschrijvingen en kleinschalige dierstudies, een relatie gelegd tussen de systemische toepassing van glucocorti-



FIGUUR 1 Stroomdiagram van de selectieprocedure van (a) meta-analyses met betrekking tot het vaststellen van de incidentie van ulcus pepticum bij patiënten die systemisch glucocorticoïden gebruiken; (b) patiënt-controleonderzoeken naar het gebruik van systemische glucocorticoïden onder ulcuspatiënten.

coïden en het ontstaan of verergeren van peptische ulcera.⁶ In de daaropvolgende decennia zijn vele wetenschappelijke studies uitgevoerd die deze relatie hebben onderzocht. Deze studies over systemische glucocorticoiden zijn gecombineerd en samengevat in een aantal grote meta-analyses. De studies die werden geïnccludeerd in deze meta-analyses beslaan een groot aantal verschillende ziektebeelden waarbij systemische glucocorticoiden worden toegepast, uiteenlopend van alcoholische hepatitis en ulceratieve colitis tot kanker, reumatische en obstructief pulmonale aandoeningen.

Een meta-analyse uit 1976 op basis van 26 prospectieve, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met in totaal 3558 patiënten liet geen significant verschil zien in de frequentie van het ontstaan van ulcera tussen patiënten die systemische glucocorticoiden gebruikten en patiënten die een placebo gebruikten (1,0 vs. 1,4%), al was er wel een significant verband tussen het ontstaan van een peptisch ulcus en een hoge totale dosering (totale dosis: > 1000 mg prednison-equivalent), een lange behandelduur met glucocorticoiden (arbitrair gesteld op > 30 dagen) of een ulcus pepticum in de voorgeschiedenis.⁷ Overigens was dit laatste ook bij niet-glucocorticoidgebruikers gerelateerd aan een significant verhoogd risico op het ontstaan van een ulcus.⁷

Een daaropvolgende meta-analyse uit 1983, waarin 71 studies waren opgenomen, suggereerde wel een verhoogd relatief risico (RR) van 2,3 op het ontstaan van een ulcus bij glucocorticoidgebruik: van 3064 patiënten die systemisch glucocorticoiden gebruikten ontwikkelden 55 een ulcus (1,8%) en van de 2897 controlepatiënten ontwikkelden 23 een ulcus (0,8%).⁸ Ook het risico op het ontwikkelen van een gastro-intestinale bloeding, zowel ulcusgerelateerd als van onbekende oorsprong, was hoger bij glucocorticoidgebruikers vergeleken met controles: respectievelijk 2,5 en 1,6% (RR:1,5; significant).⁸ Deze meta-analyse werd echter algemeen bekritiseerd en was methodologisch minder overtuigend, omdat hierbij ook ongecontroleerde, ongeblindeerde en niet-gerandomiseerde studies waren meegenomen.⁹

In 1994 werd een hernieuwde meta-analyse gepubliceerd op basis van 93 studies met in totaal 6602 patiënten, waarin ook de resultaten uit de meta-analyse uit 1983 werden geherinterpreteerd.¹⁰ Wederom werd geconcludeerd dat een relatie tussen systemische glucocorticoiden en een toegenomen frequentie van het ontstaan van ulcera niet aangetoond kon worden: ulcus pepticum bleek een uiterst zeldzame complicatie van systemische glucocorticoidbehandeling met een incidentie van 0,39% bij glucocorticoidgebruik versus 0,28% bij placebo-gebruik; dit verschil was statistisch niet significant. Er werd een lichte trend geobserveerd dat de incidentie van ulcera toenam bij een langere therapieduur (> 3 maanden), maar

ook deze was niet significant.¹⁰ In deze meta-analyse werd niet gekeken naar het optreden van gastro-intestinale bloedingen bij glucocorticoidgebruik.

Naast deze meta-analyses, waarin de frequentie van het ontstaan van ulcera werd bestudeerd, is tevens een aantal patiënt-controleonderzoeken uitgevoerd naar het gebruik van systemische glucocorticoiden bij patiënten met een ulcus of complicaties daarvan. Een studie uit 1991 vergeleek in totaal 1415 oudere patiënten (≥ 65 jaar) die in het ziekenhuis werden opgenomen met gastro-intestinale ulcera of bloedingen met 7063 gematchte controles. Daarbij werd een niet-significant RR gevonden van 1,1 bij systemische glucocorticoiden alleen en een significant RR van 4,4 bij de combinatie van systemische glucocorticoiden met NSAID's.¹¹ Ook het RR voor gastro-intestinale bloedingen was verhoogd bij gelijktijdig NSAID- en glucocorticoidgebruik.

Een studie uit 2000 beschreef 1121 patiënten die waren opgenomen met een bloedend ulcus versus 987 controles en vonden een oddsratio (OR) van 2,7 bij systemisch glucocorticoidgebruik en een OR van 3,8 voor een ulcus in de anamnese.¹²

In 2001 werden 2105 patiënten vergeleken die waren doorgestuurd naar een specialist of in het ziekenhuis waren opgenomen met een gastro-intestinale bloeding met 11.500 gematchte controles. In deze studie vonden de onderzoekers een significante OR van 1,8 voor behandeling met systemische glucocorticoiden alleen, een OR van 4,0 voor NSAID's alleen en een OR van 8,9 voor de combinatie van systemische glucocorticoiden met NSAID's.¹³

De meeste meta-analyses laten dus geen of een erg klein significant effect zien van het gebruik van systemische glucocorticoiden op het ontstaan van een ulcus. De patiënt-controleonderzoeken laten daarentegen wel een duidelijke correlatie zien tussen glucocorticoidgebruik en een toegenomen risico op gastro-intestinale bloedingen, zowel op bloedingen door bestaande ulcera als door onbekende oorzaak. Waar alle meta-analyses en patiënt-controleonderzoeken eensgezind over zijn, is de waarneming dat het gebruik van systemische glucocorticoiden in combinatie met een NSAID's-behandeling tot een hoger relatief risico op het ontstaan van een ulcus leidt ten opzichte van gebruik van NSAID's alleen.

BESCHOUWING

PROFYLAXE

Uit de meta-analyses komt naar voren dat van de 1000 patiënten die systemische glucocorticoiden gebruiken hoogstens 4 extra patiënten een ulcus ontwikkelen in vergelijking met een placebo-behandeling.⁷ Routineprofy-laxe met een protonpompremmer is dus niet geïndiceerd,

omdat in dat geval meer dan 99% van de glucocorticoïd-gebruikers onnodig behandeld zouden worden. Om dit in perspectief te plaatsen: van 1000 chronische NSAID-gebruikers ontwikkelen er ongeveer 200 extra een ulcus ten opzichte van de incidentie in de gewone populatie.¹⁴ Bovendien overschatten deze cijfers de toegevoegde waarde van PPI's bij systemische glucocorticoïden, want niet 100% van de ulcera zal worden voorkómen. Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken gedaan naar de effectiviteit van profylactisch gebruik van PPI's bij systemische glucocorticoïden.

Deze bevindingen worden weerspiegeld in de huidige NHG-standaarden 'Maagklachten' en 'Artritis', waarin profylaxe met een PPI uitsluitend geïndiceerd is bij systemische glucocorticoïden indien gelijktijdig gebruikt met NSAID's.^{15,16}

WERKINGSMECHANISME

Een ulcus pepticum ontstaat wanneer het maagslijmvlies chronisch ontstoken is of wordt blootgesteld aan een overmaat aan irriterende stoffen, zoals maagzuur, vertersenzymen of bepaalde geneesmiddelen. Prostaglandines spelen een cruciale rol in de bescherming van het maagslijmvlies tegen ontsteking of irritatie en versnellen het helingsproces van een bestaand ulcus, onder andere door de stimulatie van mucusproductie.¹⁷ Prostaglandines worden opgebouwd uit arachidonzuur met behulp van cyclo-oxygenases (COX): COX-1 is constitutief en komt bijna overal voor, ook in de maagwand, terwijl COX-2 induceerbaar is en voornamelijk bij inflammatie tot expressie wordt gebracht (figuur 2). Preklinisch onderzoek in ratten heeft aangetoond dat glucocorticoïden lokaal selectief de mRNA-expressie van COX-2 remmen en niet van COX-1, wat op zich dus geen substantiële schade aan het maagslijmvlies op lijkt te leveren (vergelijk met selectieve COX-2-remmers, zoals celecoxib), terwijl gelijktijdige toediening van glucocorticoïden met een selectieve COX-1-remmer wel ulceratieve schade oplevert (zie figuur 2).¹⁸

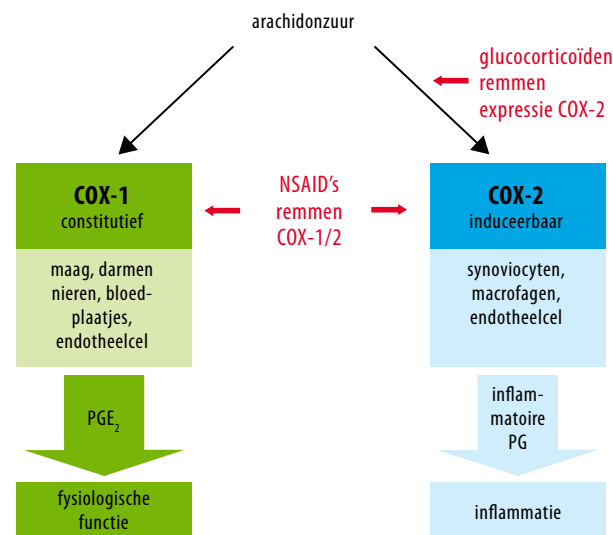
Remming van zowel COX-1 als COX-2 is bijvoorbeeld ook bij de pathogenese van NSAID-geïnduceerde ulcera een vereiste gebleken; er is gesuggereerd dat remming van alleen COX-1 leidt tot upregulatie van COX-2 en dus tot toename van de productie van prostaglandine E₂ (PGE₂) (zie figuur 2), wat juist een beschermende werking zou hebben op het maagslijmvlies.^{19,20} Daarnaast is aangetoond dat relatief lage doseringen van glucocorticoïden het herstel van een ulcus in ratten vertragen. Deze vertraging van herstel was geassocieerd met remming van expressie van COX-2 en dus afname van de vorming van PGE₂ en daaropvolgend van vasculair-endotheliale groeifactor (VEGF).^{21,22} Vanuit mechanistisch oogpunt is er dus een gedegen verklaring voor het feit dat uit de pati-

ent-controleonderzoeken blijkt dat systemisch glucocorticoïd-gebruik wel gerelateerd is aan complicaties van ulcera, zoals bloedingen (door remming van COX-2), maar niet specifiek aan de vorming van een ulcus (door het ontbreken van een effect op COX-1). Dit verklaart bovendien het vaak aangetoonde verhoogde RR op een ulcus bij gebruik van NSAID's in combinatie met systemische glucocorticoïden.

In het licht van bovengenoemd werkingsmechanisme kunnen naast NSAID's andere oorzaken voor gastro-intestinale ulcera, zoals *Helicobacter pylori*-infectie, waarschijnlijk ook het risico op gastro-intestinale complicaties bij glucocorticoïd-gebruik doen toenemen. Bij een bekende *H. pylori*-infectie en langdurig glucocorticoïd-gebruik zou dus behandeling met een PPI overwogen kunnen worden, al lijkt a-priori-screening op *H. pylori* niet direct geïndiceerd in de context van een steeds lager wordende incidentie van *H. pylori*-infecties.²³

RISICO'S VAN PROTONPOMPREMERS

De risico's van PPI's worden door veel voorschrijvers onderschat, maar zijn wel degelijk aanwezig. Bij langdurig gebruik zijn PPI's gerelateerd aan een verhoogd risico op fractures, door osteoporose.^{24,25} Tevens geeft PPI-gebruik een verhoogd risico op pneumonie, darminfecties en het potentieel gevaarlijke hypomagnesiëmie.²⁶⁻²⁹ Chronisch gebruik van systemische glucocorticoïden is echter ook, dosisafhankelijk, gerelateerd aan het ontstaan van infecties,³⁰ wat theoretisch tot extra toxiciteit



FIGUUR 2 Aangrijpingsmechanisme van glucocorticoïden en NSAID's in relatie tot cyclo-oxygenase (COX)-1 en -2.

PGE₂ = prostaglandine E₂; PG's = prostaglandinen.

zou kunnen leiden bij gelijktijdig gebruik met PPI's. Bovendien blijkt uit epidemiologisch onderzoek dat PPI's bij glucocorticoïdgebruikers preferentieel worden voorgeschreven aan die patiënten met een chronische leveraandoening of renale insufficiëntie, terwijl dit juist risicofactoren zijn voor osteoporose en het ontwikkelen van een pneumonie.³¹

CONCLUSIE

Systemische glucocorticoïden veroorzaken slechts zelden een ulcus pepticum. Routinematige profylactische toepassing van maagbescherming door middel van een protonpompremmer (PPI) is daarom niet geïndiceerd bij kortdurend systemisch glucocorticoïdgebruik. Bijkomende redenen zijn de onbekende effectiviteit van maagbeschermingsprofylaxe, de mogelijke bijwerkingen en de kosten van PPI's. Wel is een verband gevonden tussen het optreden van complicaties bij ulcera en het gebruik van systemische glucocorticoïden. Dus bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera, met name als zij langdurig (> 30 dagen) systemische glucocorticoïden gaan gebruiken, is een PPI wel te overwegen. Van gelijktijdig gebruik van NSAID's en systemische glucocorticoïden is er overtuigend bewijs voor het verhoogde risico op ulcera en het slechtere herstel ervan en het risico op gastro-intestinale bloedingen; bij gelijktijdig gebruik van een NSAID en een glucocorticoïd dient derhalve wel een PPI voorgeschreven te worden.

- **Bij systemisch glucocorticoïdgebruik is routinematige, profylactische maagbescherming door middel van een protonpompremmer (PPI) niet geïndiceerd.**
- **Profylactisch gebruik van een PPI bij systemisch glucocorticoïdgebruik valt te overwegen bij: (a) patiënten met een voorgeschiedenis van peptische ulcera; (b) verwacht langdurig systemisch glucocorticoïdgebruik (> 30 dagen); (c) hoge totale dosering glucocorticoïden (totale dosis: > 1000 mg prednisonequivalent); en (d) bij andere bekende risicofactoren, zoals *Helicobacter pylori*-infectie.**
- **Profylactisch gebruik van een PPI is aanbevolen bij gelijktijdig gebruik van een NSAID en een glucocorticoïd.**

De eerste 2 auteurs, Thomas P.C. Dorlo en Nynke G.L. Jager, hebben een gelijke bijdrage aan de totstandkoming van dit artikel geleverd.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 16 januari 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A5540

> KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/ONDERZOEK

LITERATUUR

- 1 Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK). Nog altijd meer maagmiddelen voor minder geld. Pharm Weekbl. 2011;146:28-9.
- 2 Van Boxel OS, Hagens MP, Smout AJPM, Siersema PD. Socio-demographic factors influence chronic proton pump inhibitor use by a large population in the Netherlands. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29:571-9.
- 3 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade. Alphen aan de Rijn: Van Zuiden Communications; 2003. www.mdl.nl/uploads/240/117/NSAID-gebruik_en_preventie_van_maagschade_-_CBO_2003.pdf
- 4 Martínek J, Hlavova K, Zavada F, et al. "A surviving myth" – corticosteroids are still considered ulcerogenic by a majority of physicians. Scand J Gastroenterol. 2010;45:1156-61.
- 5 Vakil N. Prescribing proton pump inhibitors: is it time to pause and rethink? Drugs. 2012;72:437-45.
- 6 Kern F Jr, Clark GM, Lukens JG. Peptic ulceration occurring during therapy for rheumatoid arthritis. Gastroenterology. 1957;33:25-33.
- 7 Conn HO, Blitzer BL. Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. N Engl J Med. 1976;294:473-9.
- 8 Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith H Jr, Chalmers TC. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. N Engl J Med. 1983;309:21-4.
- 9 Spiro HM. Is the steroid ulcer a myth? N Engl J Med. 1983;309:45-7.
- 10 Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. J Intern Med. 1994;236:619-32.
- 11 Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Intern Med. 1991;114:735-40.
- 12 Weil J, Langman MJ, Wainwright P, et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut. 2000;46:27-31.
- 13 Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. Am J Epidemiol. 2001;153:1089-93.
- 14 Yuan Y, Padol IT, Hunt RH. Peptic ulcer disease today. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006;3:80-9.
- 15 Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standaard Artritis. 2009. http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/NHGStandaard/Artritis3.htm
- 16 Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standaard Maagklachten. 2003. http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/NHGStandaard/M36_std.htm
- 17 Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? Physiol Rev. 2008;88:1547-65.

- 18 Yokota A, Taniguchi M, Takahira Y, Tanaka A, Takeuchi K. Dexamethasone damages the rat stomach but not small intestine during inhibition of COX-1. *Dig Dis Sci*. 2007;52:1452-61.
- 19 Wallace JL, McKnight W, Reuter BK, Vergnolle N. NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology*. 2000;119:706-14.
- 20 Takeuchi K, Tanaka A, Kato S, Amagase K, Satoh H. Roles of COX inhibition in pathogenesis of NSAID-induced small intestinal damage. *Clin Chim Acta*. 2010;411:459-66.
- 21 Luo JC, Shin VY, Liu ESL, et al. Dexamethasone delays ulcer healing by inhibition of angiogenesis in rat stomachs. *Eur J Pharmacol*. 2004;485:275-81.
- 22 Luo JC, Shin VY, Liu ESL, et al. Non-ulcerogenic dose of dexamethasone delays gastric ulcer healing in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;307:692-8.
- 23 Kusters JG, Van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:449-90.
- 24 Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA Jr, Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e372.
- 25 Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006;296:2947-53.
- 26 Eom C-S, Jeon CY, Lim J-W, Cho E-G, Park SM, Lee K-S. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183:310-9.
- 27 Laheij RJE, Sturkenboom MCJM, Hassing R-J, Dieleman J, Stricker BHC, Jansen JBMJ. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004;292:1955-60.
- 28 Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2047-56.
- 29 U.S. Food and Drug Administration. (FDA). FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). 2011. www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245011.htm, geraadpleegd op 25 mei 2012.
- 30 Fardet L, Kassar A, Cabane J, Flahault A. Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. *Drug Saf*. 2007;30:861-81.
- 31 Munson JC, Wahl PM, Daniel G, Kimmel SE, Hennessy S. Factors associated with the initiation of proton pump inhibitors in corticosteroid users. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21:366-74.