

Het gebruik van risicomedicatie voor maagulcera en maagbescherming in relatie tot het ontstaan van ulcera na een bariatrische ingreep

B. Sezgi ^{a*}, M.A. Damhof ^a, I.F. Faneyte ^b,
J. van der Palen ^c en L.L. Krens ^a

^a Afdeling Klinische Farmacie, ZiekenhuisGroep Twente, Almelo/Hengelo.

^b Afdeling Chirurgie, ZiekenhuisGroep Twente, Almelo/Hengelo.

^c ZGT Academie, ZiekenhuisGroep Twente, Almelo/Hengelo.

* Correspondentie: bsk.sezgi@gmail.com.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van B. Sezgi.

Citeer als: Sezgi B, Damhof MA, Faneyte IF, van der Palen J, Krens LL. Het gebruik van risicomedicatie voor maagulcera en maagbescherming in relatie tot het ontstaan van ulcera na een bariatrische ingreep. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2017;2:a1650.

Kernpunten

- Het gebruik van een SNRI of de combinatie van een SNRI en anticoagulans met of zonder een NSAID geeft mogelijk een verhoogd risico op het ontstaan van ulcera na een bariatrische ingreep.
- Profylactisch gebruik van maagbescherming na een bariatrische ingreep heeft geen invloed op het verhoogde risico van het ontstaan van ulcera.
- De incidentie van ulcera in deze onderzoekspopulatie is laag [0,79%].

Inleiding

In 2015 had bijna de helft van de Nederlandse bevolking te kampen met overgewicht of obesitas (respectievelijk 50,3% en 13,7%) [1]. Bariatrische chirurgie vermindert de mortaliteit en comorbiditeit bij obese patiënten [2]. Eén van de complicaties van bariatrische chirurgie is gastro-intestinale problematiek: het optreden van bloedingen, naadlekkages en ulcera [3]. Vanwege deze complicaties wordt geadviseerd om risicomedicatie, zoals NSAID's, te vermijden en het eerste jaar na de ingreep maagbescherming te gebruiken. Glucocorticoïden, trombocytenaggregatieremmers, anticoagulantia en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) zijn eveneens geassocieerd met het ontstaan van ulcera [3-5]. Ondanks het gebruik van maagbescherming is er

ABSTRACT

Use of risk medication for stomach ulcers and stomach protection relating to ulcer occurrence after bariatric surgery

OBJECTIVE

To assess the influence of risk medication and proton pump inhibitor use on ulcer-free survival in patients after bariatric surgery.

DESIGN

Retrospective cohort study.

METHODS

By using a retrospective chart review, information was collected about the use of medication among 631 patients who underwent a Roux-and-Y gastric bypass, an omega-loop bypass or received a gastric sleeve. Kaplan-Meier survival estimates were calculated to study the effect of risk medication on the median time to ulcer development after bariatric surgery. The effect of the single and combined use of risk medication with or without proton pump inhibitors was evaluated by Cox proportional hazard models.

RESULTS

The median disease-free survival could not be computed because of the low incidence of ulcers (0.79%). The *hazard ratios* (HR) for use of any risk medication, NSAIDs, corticosteroids, antiplatelet drugs, anticoagulants and SNRIs were 1.51 [95% confidence interval (CI) 0.17-13.61, $p = 0.714$], 0.05 [95% CI 0.00-180,000,000, $p = 0.761$], 0.04 [95% CI 0.00-70,125, $p = 0.668$], and 4.10 [95% CI 0.68-24.66, $p = 0.123$], respectively. The *hazard ratios* for the combinations of NSAIDs with any risk medication or with SNRIs were 3.28 [95% CI 0.36-29.66, $p = 0.290$] and 7.74 [95% CI 0.86-69.46, $p = 0.067$] while the *hazard ratios* for the other combinations could not be calculated. The rare combination of an NSAID, an anticoagulant and an SNRI and the combination of an anticoagulant with an SNRI resulted in a statistically significant higher risk for developing an ulcer (HR 37.52 with 95% CI 4.10-343.19, $p = 0.001$ and 24.16 with 95% CI 4.03-144.83, $p < 0.0001$, respectively), despite the use of proton pump inhibitors (HR 37.52 with 95% CI 4.10-343.19, $p = 0.001$ and 25.45 with 95% CI 4.24-152.70, $p = <0.0001$, respectively).

CONCLUSION

Despite the prophylactic use of proton pump inhibitors, we found an association between the development of an ulcer and SNRI use, as well as with the combination of an SNRI and an anticoagulant with or without the use of an NSAID.

nog steeds een risico op ulcera of bloedingen [6-8]. Met het stijgende aantal bariatrische ingrepen is het van belang meer onderzoek te doen naar het effect van risicomedicatie en maagbescherming op het ontstaan van ulcera.

Het doel van dit onderzoek was te bepalen of de tijd tot het ontstaan van een ulcus na een bariatrische ingreep verschilt tussen patiënten die risicomedicatie gebruiken ten opzichte van patiënten die deze niet gebruiken, en in hoeverre het gebruik van maagbescherming hierop van invloed is.

Methoden

Onderzoekspopulatie

Patiënten die tussen 1 januari 2013 en 30 juni 2015 een bariatrische ingreep hebben gehad in de ZiekenhuisGroep Twente zijn geïncludeerd. De patiënten hadden een minimale leeftijd van 18 jaar en hebben één van de volgende ingrepen ondergaan: Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), gastric sleeve, omega-loop gastric bypass (OLGB), complexe bypass of een re-do (bypass of sleeve). Patiënten met een ulcus in de voorgeschiedenis zijn geëxcludeerd.

Onderzoeksmethode

Dit was een retrospectief cohortonderzoek. Het elektronisch dossier van de patiënten voor de chirurgie en interne geneeskunde zijn gescreend op de patiëntkarakteristieken, de medicatie voor en na de operatie en complicaties na de ingreep. Medicatiegebruik werd ook in kaart gebracht door middel van medicatieverificatie en beschikbare afleveroverzichten.

De comorbiditeiten zijn gescoord als aanwezig of afwezig ten tijde van de ingreep. De volgende comorbiditeiten zijn meegenomen: diabetes mellitus, hypertensie, dyslipidemie, hart- en vaatziekten, depressie, gastro-oesofageale refluxziekten, hypothyreoïdie en obstructief slaap-apneusyndroom (OSAS). De volgende medicatie werd onderzocht: NSAID's, glucocorticoïden, trombocytenaggregatiemremmers, anticoagulantia, SNRI's, protonpompremmers (PPI's), histamine-H₂-antagonisten en misoprostol.

Uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat was het effect van de risicomedicatie op de tijd in maanden tot het ontstaan van een eerste ulcus bij patiënten die bariatrische chirurgie hebben ondergaan. Dit werd weergegeven als de mediane ziekte-vrije overleving, de zogenaamde ulcusvrije periode. Daarnaast is het effect van de afzonderlijke risicomedicatie op het ontstaan van ulcera onderzocht.

Secundair is gekeken naar het effect van het gebruik van NSAID's in combinatie met ten minste één andere risicogeneesmiddelen met of zonder het gebruik van maagbescherming op het ontstaan van ulcera.

Analyse

De chi-kwadraattest werd gebruikt voor dichotome variabelen. De mediane ulcusvrije periode is in kaart gebracht

met behulp van Kaplan-Meiercurves en een log-rank test.

Het effect van medicatiegebruik is weergegeven als *hazard ratio* (HR) en is berekend aan de hand van *Cox proportional hazards*-modellen. Bij de berekening van de HR's werd gecorrigeerd voor *confounders* ten tijde van de ingreep: leeftijd, geslacht, *body mass index* (BMI), rook- en alcoholgedrag en comorbiditeiten. Analyse vond plaats met het programma SPSS versie 22.

Resultaten

In totaal zijn 636 *case report*-formulieren ingevuld voor het opstellen van de database. Hiervan zijn 631 patiënten geïncludeerd. Drie patiënten zijn niet op de afspraken verschenen en twee zijn overleden, waarvan geen data beschikbaar zijn.

Het overgrote deel van de patiënten was vrouw, 492 (78,0%). De gemiddelde leeftijd tijdens de ingreep was 44,5 jaar (spreiding 18,62-69,09 jaar) en de gemiddelde BMI was 42,96 (spreiding 25,5-62,1). Van alle patiënten kon het beloop gevolgd worden, gemiddeld gedurende 15,6 maanden (tabel 1).

In totaal zijn vijf (0,79%) patiënten gediagnosticeerd met een ulcus na de ingreep. Twee patiënten hebben een ulcus twee dagen na de ingreep gekregen, één patiënt na negen dagen, één patiënt na 118 dagen en de laatste na 489 dagen.

Primaire uitkomstmaten

De mediane ulcusvrije periode kon niet berekend worden vanwege de lage incidentie van ulcera. Twee van de vijf patiënten met een ulcus hadden geen risicomedicatie in gebruik.

Binnen dit cohort is er geen verschil gevonden in het ontstaan van ulcera tussen patiënten met één of meerdere risicomiddelen en patiënten die deze niet gebruikten (HR 2,14 met 95%-betrouwbaarheidsinterval [95%-BI] 0,36-12,83; $p = 0,407$). Voor NSAID's, glucocorticoïden, trombocytenaggregatiemremmers en anticoagulantia is er geen significant verband gevonden in het ontstaan van ulcera tussen gebruikers en niet-gebruikers. De HR's waren respectievelijk 1,51 (95%-BI 0,17-13,61; $p = 0,714$), 0,05 (95%-BI 0,00-180.000.000; $p = 0,761$), 0,04 (95%-BI 0,00-70.125; $p = 0,668$) en 4,10 (95%-BI 0,68-24,66; $p = 0,123$). SNRI-gebruik was geassocieerd met een verhoogd risico op het ontstaan van ulcera (HR 7,52; 95%-BI 1,25-45,02; $p = 0,027$).

Secundaire uitkomstmaat

Het gebruik van een NSAID gecombineerd met één van de overige risicomiddelen gaf een HR van 3,28 (95%-BI 0,36-29,66; $p = 0,290$). Geen significant verhoogd risico werd gevonden voor de combinatie NSAID en SNRI (HR 7,74; 95%-BI 0,86-69,46; $p = 0,067$). De HR's voor de overige combinaties konden niet berekend worden. Patiënten met de volgende combinaties geneesmiddelen had-

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken en medicatiegebruik cohort

Variabele	N=631	Variabele	N=631
Leeftijd; jaar (SD)	44,5 (10,66)	Nicotinegebruik (%)	145 (23,0%)
Geslacht vrouw (%)	492 (78,0%)	Alcoholgebruik (%)	226 (35,8%)
Etniciteit (%)		Aantal geneesmiddelen preoperatief (SD)	3,8 (3,6)
• Nederlands	551 (87,3%)	Follow-up; dagen (SD)	468 (214)
• Turks	31 (4,9%)	Geneesmiddelen preoperatief (%)	
• Hindoestaans	1 (0,2%)	• geen risicomedicatie	412 (65,3%)
• overig	19 (3,0%)	• NSAID's	87 (13,8%)
• onbekend	29 (4,6%)	• glucocorticoiden	6 (1,0%)
BMI preoperatief; kg/m ² (SD)	42,96 (5,13)	• trombocytenuitremmers	46 (7,3%)
Gewicht preoperatief; kg (SD)	127,04 (19,49)	• anticoagulantia	16 (2,5%)
Type bariatrische chirurgie (%)		• SNRI's	105 (16,6%)
• RYGB	412 (65,2%)	• maagbeschermers	175 (27,7%)
• gastric sleeve	193 (30,6%)	– protonpompremmers	169 (96,6%)
• OLGB	7 (1,1%)	– histamine-H ₂ -antagonisten	2 (1,18%)
• complexe bypass	2 (0,3%)	– misoprostol	4 (2,37%)
• re-do: bypass of sleeve	17 (2,7%)	Geneesmiddelen postoperatief (%)	
Comorbiditeiten (%)		• geen risicomedicatie	381 (60,4%)
• diabetes mellitus	172 (27,3%)	• NSAID's	82 (13,0%)
• dyslipidemie	105 (16,6%)	• glucocorticoiden	22 (3,5%)
• hypertensie	272 (43,1%)	• trombocytenuitremmers	48 (7,6%)
• cardiovasculaire ziekte	58 (9,2%)	• anticoagulantia	82 (13,0%)
• depressie	43 (6,8%)	• SNRI's	102 (16,2%)
• gastro-oesofageale refluxziekten	54 (8,6%)	• maagbeschermers	414 (65,6%)
• hypothyreoïdie	60 (9,5%)	– protonpompremmers	409 (98,8%)
• OSAS	110 (17,4%)	– histamine-H ₂ -antagonisten	8 (1,93%)
• overig	145 (23,0%)	– misoprostol	3 (0,72%)

BMI = body mass index; OLGB = omega-loop gastric bypass; OSAS = obstructief slaap-apneusyndroom; RYGB = Roux-en-Y gastric bypass; SD = standaarddeviatie; SNRI = serotonine-noradrenalineheropnameremmer.

den een significant verhoogd risico op het ontwikkelen van ulcera: anticoagulantia met SNRI's (HR 24,16; 95%-BI 4,03-144,83; $p < 0,0001$) en anticoagulantia met SNRI's en NSAID's (HR 37,52; 95%-BI 4,10-343,19; $p = 0,001$). De genoemde combinaties samen met maagbescherming geven HR's van respectievelijk 3,38 (95%-BI 0,37-30,58; $p = 0,278$), 7,74 (95%-BI 0,86-69,46; $p = 0,067$), 25,45 (95%-BI 4,24-152,70; $p < 0,0001$) en 37,52 (95%-BI 4,10-343,19; $p = 0,001$).

Vanwege het kleine aantal patiënten met ulcera is het niet mogelijk geweest om multivariate analyse uit te voeren.

Beschouwing en conclusie

Uit ons onderzoek komt naar voren dat patiënten mogelijk eerder ulcera ontwikkelen door het gebruik van SNRI's. In de literatuur is het risico van serotonerge middelen op ulcera niet uitgebreid beschreven bij bariatrische patiënten. Sverdén et al. geven aan dat hoge doseringen SNRI's na een bariatrische ingreep een hoger risico geven op ulcera [10]. Patiënten die de combinatie anticoagulans

en SNRI of deze combinatie met NSAID's gebruikten lijken een verhoogd risico te hebben op het ontwikkelen van ulcera. Echter zijn deze combinaties zeldzaam binnen onze populatie. Het gebruik van maagbescherming tijdens de follow-up heeft geen effect gehad op het ontstaan van ulcera. In dit cohort gebruikte geen enkele patiënt met ulcera glucocorticoiden of trombocytenuitremmers, en kan er met de berekende hazard ratio's geen uitspraak gedaan worden over deze medicatie in relatie tot het ontwikkelen van ulcera.

In dit cohort van 631 patiënten ontwikkelden slechts vijf patiënten een ulcus. Van deze patiënten heeft 80% binnen zes maanden na de ingreep een ulcus gekregen. De incidentie van 0,79% valt binnen de in de literatuur beschreven waarden van 0,6-25% [3,4,6,7]. D'Hondt et al. beschrijven in hun onderzoek de incidentie van ulcera, welke 10,7% is, en waarvan ongeveer 60% zich ontwikkeld heeft in de eerste zes maanden na de ingreep. In een retrospectief onderzoek uit 2006 komt naar voren dat 95% van de ulcera optreedt binnen 12 maanden [3,7-9]. De

patiënten met een ulcus kort na de ingreep in deze studie, hebben deze ontwikkeld op de plek van de anastomose, wat een bestaand ulcus voor de ingreep onwaarschijnlijk maakt.

In de meeste onderzoeken worden PPI's pas gestart na het ontdekken van ulcera. Dit kan een hoge incidentie van ulcera in de literatuur verklaren. Slechts in één review van Ying et al. wordt het profylactisch gebruik van PPI's in kaart gebracht en meegenomen in de analyse [6].

Er zijn een aantal beperkingen binnen dit onderzoek. Een eerste beperking is het retrospectieve karakter van de studie. Het gebruik en de blootstelling aan risicomedicatie en maagbescherming kon niet exact in kaart gebracht worden. Het elektronisch dossier was niet volledig, noch was van alle patiënten een afleveroverzicht voorhanden. Hier moet ook aan toegevoegd worden dat het *over the counter*-gebruik van NSAID's en maagbescherming niet voor alle patiënten in beeld was. Er kan geen goede relatie gelegd worden tussen de blootstelling aan risicomedicatie en maagbescherming en (de tijd tot) het ontstaan van ulcera.

Een tweede beperking is de lage incidentie van ulcera (0,79%) binnen deze populatie. Vanwege een klein aantal patiënten was het niet mogelijk om extra statistische analyses uit te voeren en *confounders* in beeld te brengen.

De afgelopen jaren is er meer aandacht geweest voor het gebruik van maagbescherming na een bariatrische ingreep wat een mogelijke verklaring kan zijn dat er binnen onze populatie minder ulcera gediagnosticeerd zijn.

Binnen deze populatie is het gebruik van SNRI's en de combinatie SNRI en anticoagulans met of zonder NSAID-gebruik geassocieerd met een verhoogd risico op het ontstaan van ulcera, ondanks het gebruik van maagbescherming. ■

Literatuur

1. Gezondheidsmonitor GGD, CBS en RIVM [Internet]. Nederland: 2015 [geraadpleegd op mei 2017]. Beschikbaar op: <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/overgewicht/cijfers-context/huidige-situatie#node-overgewicht-volwassenen>
2. Richtlijn Morbide obesitas [Internet]. Nederlandse Vereniging voor Heelkunde; versie 2011 [geraadpleegd op mei 2017]. Beschikbaar op: <https://www.mdl.nl/sites/www.mdl.nl/files/richtlijnen/Richtlijn-morbide-obesitas-final.pdf>
3. Griffith PS, Birch DW, Sharma AM, Karmali S. Managing complications associated with laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Can J Surg.* 2012;55(5):329-36.
4. Carr WRJ, Mahawar KK, Balupuri S, Small PK. An evidence-based algorithm for the management of marginal ulcers following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2014;24(9):1520-7.
5. Coblijn UK, Lagarde SM, de Castro SMM, Kuiken SD, van Wagenveld BA. Symptomatic marginal ulcer disease after Roux-en-Y gastric bypass: incidence, risk factors and management. *Obes Surg.* 2015;25(5):805-11.
6. Ying VWC, Kim SHH, Khan KJ et al. Prophylactic PPI help reduce marginal ulcers after gastric bypass surgery: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Surg Endosc.* 2015;29(5):1018-23.
7. Coblijn UK, Goucham AB, Lagarde SM, Kuiken SD, van Wagenveld BA. Development of ulcer disease after Roux-en-Y gastric bypass, incidence, risk factors, and patient presentation: a systematic review. *Obes Surg.* 2014;24(2):299-309.
8. Wilson JA, Romagnuolo J, Byrne TK, Morgan K, Wilson FA. Predictors of endoscopic findings after Roux-en-Y gastric bypass. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2194-9.
9. D'Hondt MA, Pottel H, Devriendt D, van Rooy F, Vansteenkiste F. Can a short course of prophylactic low-dose proton pump inhibitor therapy prevent stomal ulceration after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass? *Obes Surg.* 2010;20(5):595-9.
10. Sverden E, Mattsson F, Sondén A et al. Risk Factors for Marginal Ulcer After Gastric Bypass Surgery for Obesity: A Population-based Cohort Study. *Ann Surg.* 2016 Apr;263(4):733-7.