

The benefits and risks of calcium-based antacids during pregnancy

Dr. Marleen M.H.J. van Gelder

Assistant Professor in PharmacoEpidemiology

GGG-congres, 31 maart 2022

Disclosures

- Project gefinancierd door ZonMw (projectnummer 848018010)
- Geen conflicts of interest

Brandend maagzuur

- Zwangerschap: 40-85% brandend maagzuur
- Negatieve impact op kwaliteit van leven
- Management:
 - Leefstijlaanpassingen
 - Antacida
 - Protonpompremmers (PPIs) of H₂-antagonisten

Preventie van pre-eclampsie?

- Belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit
- Calciumsupplementen verlagen risico pre-eclampsie met >50%^a
- Antacida bevatten tot 680 mg calciumcarbonaat/tablet: preventie?
- PPIs verlagen secretie sFlt-1: risico pre-eclampsie ↓
 - Voorgaande studies geen verlaging risico, mogelijk wel bij gebruik na week 28^b
- Beperkte gegevens over veiligheid antacida en maagzuurremmers
- Mogelijke (positieve) bijwerkingen kunnen therapiekeuze beïnvloeden

^a Hofmeyr GR, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD001059.

^b Hastie R, et al. *Hypertension* 2019;73:1097-1103.

Vraagstelling

1. Verlaagt het gebruik van calcium-bevattende antacida of PPIs tijdens de zwangerschap het risico op pre-eclampsie?
2. Is het gebruik van calcium-bevattende antacida of PPIs geassocieerd met negatieve geboorte-uitkomsten?

Focus op dosering en timing van gebruik

Studiepopulatie

PRIDE
Study

moeders
van morgen

2012 – 2019: N = 9,054

Exclusiecriteria:

2014 – 2019: N = 3,911

Alle uitkomstmaten

- Deelname aan beide cohorten
- Incomplete gegevens blootstelling

Pre-eclampsie

- 'Early-onset' PE
- Bevalling <34 weken

Geboorte-uitkomsten

- Meerlingzwangerschap
- Miskraam, stilgeboorte, TOP

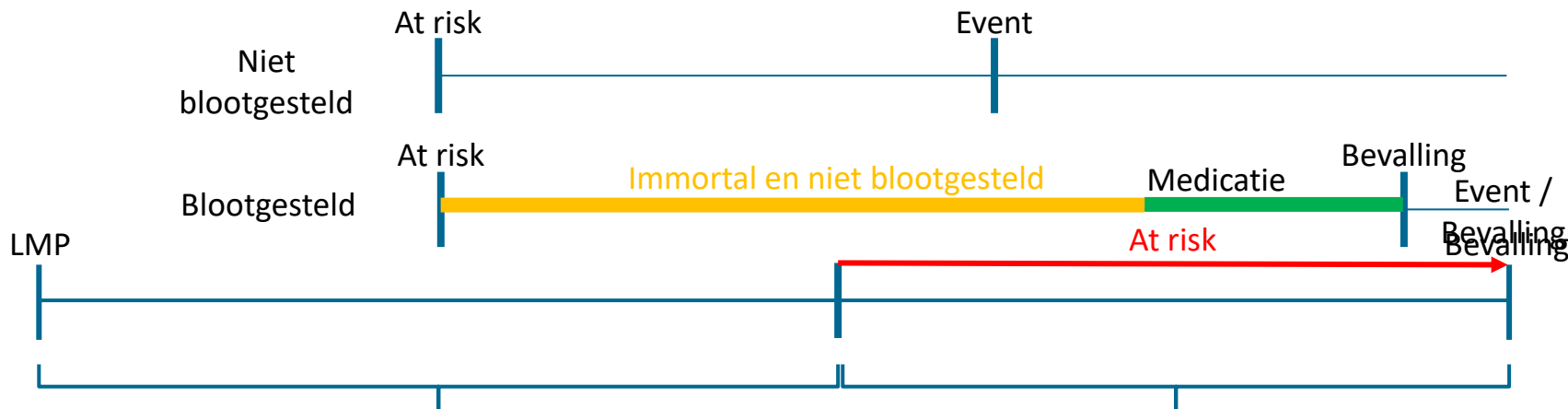
Blootstelling (1)

- Indicatie-georiënteerde online vragenlijst (SE 0.89 (95% BI 0.86-0.93))^a
- Calcium-bevattende antacida: ATC code A02A
 - Calciumcarbonaat per eenheid (in mg) * eenheden per dag
- PPIs: ATC code A02BC
 - Defined Daily Dose (DDD) per dag
- Dagelijkse dosis → gemiddelde dagelijkse dosis/week
- Blootstelling variërend in de tijd^b

^a Van Gelder MMHJ, et al. *Am J Epidemiol* 2018;187:326-336.

^b Wood ME, et al. *Epidemiol Rev* 2021;43:130-146.

Blootstelling (2)



Identiek voor hele populatie:

- Blootstelling ja/nee
- PE: week 0-16 | week 17-33
- K-means clustering

Tijdsafhankelijke veranderingen
in gebruik per dag

Uitkomstmaten

- Late-onset pre-eclampsie (≥ 34 weken zwangerschap)
- Vroeggeboorte (< 37 weken zwangerschap)
- Laag geboortegewicht (< 2.500 gram)
- Small-for-gestational age (geboortegewicht $< 10^e$ percentiel voor duur zwangerschap)

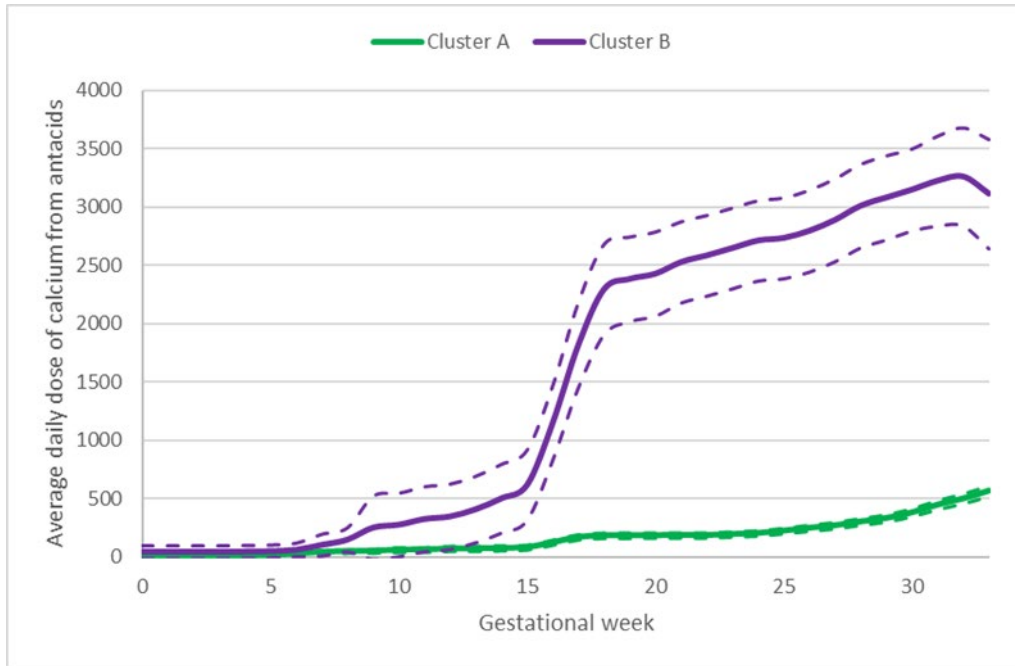
Statistische analyses

- Blootstellingsgroepen voor at risk:
Poisson-regressie: relatieve risico's
- Blootstelling tijdens at risk periode:
Cox proportional hazard models: hazard ratio's
- Directed Acyclic Graphs voor selectie confounders
- Inverse probability of censoring weighting

Karakteristieken populatie

Wk 0-33	Calcium-bevattende antacida		PPIs	
	Nee (N=6.964)	Ja (N=1.863)	Nee (N=8.502)	Ja (N=332)
Leeftijd (jaar)	31.4 (3.7)	31.4 (3.7)	31.4 (3.7)	31.6 (3.8)
Opleiding (hoog)	5.278 (75.8%)	1.465 (78.6%)	6.510 (76.6%)	241 (72.6%)
Astma	398 (5.7%)	149 (8.0%)	509 (6.0%)	34 (10.2%)
Depressie	113 (1.6%)	24 (1.3%)	125 (1.5%)	12 (3.6%)
BMI	23.6 (4.0)	24.2 (4.5)	23.6 (4.1)	25.6 (5.4)
Primiparae	3.765 (54.0%)	1.059 (56.8%)	4.658 (54.8%)	176 (53.0%)
Roken	330 (4.7%)	114 (6.1%)	415 (4.9%)	28 (8.4%)

Trajectories



Average daily calcium dose (mg) from antacids by trajectory group

	33-week trajectory groups		
	n	Mean	SD
Low use trajectory (A)	992	161	187
High use trajectory (B)	123	1,502	891

Gebruik voor at risk (gecorrigeerd relatief risico)

Blootstelling	Pre-eclampsia	Vroeggeboorte	LBW	SGA
Calcium-bevattende antacida				
Enig gebruik	1.2 (0.9-1.6)	1.1 (0.8-1.4)	0.7 (0.5-1.1)	0.9 (0.8-1.1)
Dosis ≥ 1 g/dag	1.2 (0.8-1.8)	1.1 (0.8-1.6)	0.9 (0.5-1.4)	1.0 (0.7-1.3)
Enig gebruik wk 0-16	1.3 (0.9-1.9)			
Dosis < 1 g/dag wk 0-16	1.8 (1.1-1.9)			
PPIs				
Enig gebruik	1.4 (0.8-2.4)	1.5 (0.9-2.4)	1.4 (0.7-2.8)	1.1 (0.8-1.7)
Dosis > 1 DDD/dag	--	1.8 (0.9-3.3)	3.2 (1.5-6.9)	1.0 (0.5-2.2)
Enig gebruik wk 17-33	1.6 (1.0-2.8)			

Gebruik tijdens at risk (gecorrigeerde hazard ratio)

Blootstelling	Pre-eclampsia	Vroeggeboorte	LBW	SGA
Calcium-bevattende antacida				
Enig gebruik	1.0 (0.6-1.5)	0.8 (0.5-1.2)	0.5 (0.3-0.9)	0.6 (0.4-0.8)
Dosis <1 g/dag	0.8 (0.4-1.6)	0.8 (0.4-1.3)	0.4 (0.2-1.0)	0.6 (0.4-1.0)
Dosis ≥1 g/dag	1.1 (0.6-1.9)	0.8 (0.5-1.4)	0.5 (0.3-1.1)	0.5 (0.3-0.9)
PPIs				
Enig gebruik	1.4 (0.7-2.9)	1.4 (0.8-2.4)	2.1 (1.2-3.8)	1.5 (1.0-2.3)
Dosis ≤1 DDD/dag	1.2 (0.5-2.9)	1.5 (0.8-2.8)	1.9 (1.0-3.8)	1.5 (0.9-2.5)
Dosis >1 DDD/dag	--	--	2.9 (1.0-7.8)	1.5 (0.7-3.4)

Discussie

- Calcium: hoog-risico populatie wel effect ?
- PPIs: grotendeels in overeenstemming met literatuur
- Sterktes en beperkingen:
 - + Tijds-afhankelijkheid vaststellen en analyse medicijngebruik
 - + Brede range confounders
 - Confounding by indication / reverse causation
 - Generaliseerbaarheid ?

Conclusie

- Calcium-bevattende antacida en PPI zijn niet geassocieerd met een verlaging van het risico op pre-eclampsia
- PPI's ongunstiger risicoprofiel t.o.v. antacida
- Geen reden voor wijziging beleid/richtlijnen, terughoudendheid gebruik PPI's

Dank

- Radboudumc
 - Pim Beekers, MSc
 - Dr. Joris van Drongelen
 - Dr. Nel Roeleveld
 - Dr. Wietske Kievit
- Lareb
 - Prof. dr. Eugène van Puijenbroek
 - Yrea van Rijt-Weetink, MSc
- Universiteit Maastricht
 - Prof. dr. Luc Smits

The benefits and risks of calcium-based antacids during pregnancy

Dr. Marleen M.H.J. van Gelder

Assistant Professor in PharmacoEpidemiology

GGG-congres, 31 maart 2022

Marleen.vanGelder@radboudumc.nl

[@MarleenvGelder](#)

www.fietsentegenvroeggeboorte.nl

Radboudumc