

Niklas Mattsson, med stud (*mattsson_n@hotmail.com*)

Anders Kilander, docent, överläkare

Einar Björnsson, docent, överläkare; samtliga gastrosektionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Helicobacter pylori kan i sällsynta fall orsaka järn- och vitamin B₁₂-brist

Ingen ökad risk för järn- eller B₁₂-brist med protonpumpshämmare

II Upptäckten av *Helicobacter pylori* hör till 1900-talets stora medicinska genombrott, och eradikering av bakterien är helt vedertagen behandling av peptisk ulkussjukdom. Bakterieförekomst ökar risken för ventrikelcancer men kan eventuellt även skydda mot reflux och esofaguscancer [1, 2]. *H pylori* har satts i samband med sänkta järn- och vitamin B₁₂-nivåer [3, 4].

Protonpumpshämmare svarade för 5,6 procent av de svenska apotekens totala humanläkemedelsförsäljning år 2002 [5]. En överförskrivning anses föreligga, men sett till den omfattande användningen har relativt få biverkningar rapporterats. Internationellt diskuteras om protonpumpshämmare kan orsaka malabsorption. Vi studerar för närvarande möjligheterna till utsättning av protonpumpshämmare hos kroniska användare. Vi har noterat att många patienter rekommenderats järn- eller B₁₂-tillskott i samband med protonpumpshämmande behandling. Finns det anledning att ordinera detta förebyggande? Denna artikel sammanfattar kunskapsläget kring malabsorption vid *H pylori* och protonpumpshämmare samt påverkan på ventrikelmukosan av kronisk behandling med protonpumpshämmare.

H pylori och järnbrist

H pylori påträffas i västvärlden hos 25–50 procent av befolkningen [6]. Förekomsten är högst bland äldre. Bakterien ger upphov till kronisk fokal atrofisk gastrit, drabbande både antrum och korpus, som oftast är symtomfri. Flera stora studier visar samband mellan *H pylori* och sänkta nivåer av S-ferritin [7–9]. En genomgående svaghet är studiernas tvärsnittsdesign. Det krävs prospektiva studier av barn för att bevisa ett orsakssamband mellan bakterieinfektion och låga S-ferritinnivåer. Det bör också noteras att sänkning av S-ferritin inte är liktydigt med järnbrist. Det finns dock studier som visar samband mellan *H pylori* och blodbilden. I en studie av 48 barn med oklar järnbristanemi ökade Hb-koncentrationen mer vid *H pylori*-eradikering i kombination med järnersättning än med enbart järnersättning [10]. I internationell press konstateras på basen av denna och andra studier att *H pylori* kan orsaka järnbristanemi, vars enda behandling är eradikering [3].

Blödningar, bakteriellt upptag eller minskad absorption?

Hur orsakar *H pylori* järnbrist? Bland föreslagna mekanismer

Sammanfattat



Helicobacter pylori kan i sällsynta fall orsaka järnbristanemi och vitamin B₁₂-brist, som kan hävas genom eradikering av bakterien.

Studier visar ingen ökad risk för järnbristanemi eller B₁₂-brist med protonpumpshämmare. Generell järn- eller B₁₂-substitution vid behandling med protonpumpshämmare är troligen inte nödvändig.

Protonpumpshämmare leder inte till förhöjd dödlighet, men det är oklart hur medicinen påverkar utvecklingen av *H pylori*-orsakad korpusatrofi.

märks gastrointestinala blödningar [11], kompetitivt bakteriellt järnupptag ur laktoferrin [3] och sänkt intragastrisk koncentration av askorbinsyra, med minskad järnabsorption som följd [12]. Teorierna är svårvärderade, och det finns ingen förklaring till varför denna vanliga infektion orsakar järnbrist endast i sällsynta fall.

Protonpumpshämmare och järnbrist

Det har diskuterats om protonpumpshämmare kan ge upphov till malabsorption [13]. Det är känt att andra tillstånd med reducerad syrasekretion kan orsaka järnbristanemi [14], och protonpumpshämmare minskar järnupptaget hos råttor [15]. En kontrollerad studie av 34 esofagitpatienter som fick protonpumpshämmare i 6–48 månader visade ingen risk för järnbrist [16]. Endast två fallrapporter beskriver järnbrist efter behandling med protonpumpshämmare, vilket naturligtvis måste vägas mot den omfattande förskrivningen av läkemedlet [17, 18].

H pylori och vitamin B₁₂

Atrofisk gastrit orsakas antingen av autoimmun sjukdom (perniciös anemi) eller av kronisk *H pylori*-infektion [19].

B₁₂-bristen vid pernicios anemi beror på avsaknad av »intrinsic factor«, som produceras av parietalcellerna i korpus och transporterar vitaminet till ileum. Även H pylori kan leda till B₁₂-brist, troligen genom att frisättningen av proteinbundet vitamin ur födan försämras på grund av minskad syraproduktion.

Turkiska studier har visat att B₁₂-bristanemi ofta kan hävas genom eradikering av H pylori [4, 20]. Det har dock föreslagits att denna effekt kan bero på elimination av andra intestinala bakterier [21]. Även hos patienter med B₁₂-nivåer inom normalområdet korrelerar förekomst av H pylori med lägre koncentrationer av B₁₂ [22].

Protonpumpshämmare och B₁₂

Det finns tecken på att protonpumpshämmare minskar B₁₂-upptaget, troligen genom att B₁₂-frisättningen ur födan minskar vid syrahämning [23]. Absorptionsminskningen är dock så liten i förhållande till mängden B₁₂ i normalkost att kliniska effekter verkar osannolika. Studier av refluxpatienter som behandlats med protonpumpshämmare i upp till sju år visar ingen risk för B₁₂-brist [16, 24]. Studier saknas av specifika riskgrupper, till exempel äldre patienter eller personer med B₁₂-fattig kost.

Endast en väldokumenterad fallrapport finns av B₁₂-brist efter refluxsjukdom behandlad med protonpumpshämmare [25]. Oral ersättning hävde bristen i det fallet, och eftersom denna inte är proteinbunden kan bristen ha orsakats av oförmåga att frigöra proteinbundet kobalamin ur föda.

Protonpumpshämmare och ventrikelmukosan

Protonpumpshämmare har via sin indirekta stimulering av tillväxt av ECL-celler (enterokromaffinlika celler) lett till uppkomst av karcinoid hos råttor [26]. Långtidsuppföljning av användare av protonpumpshämmare visar ökad risk för hyperplasi hos människor, men inte för dysplasi eller neoplasia [27]. Syrahämning kan leda till bakteriell överväxt i magsäcken och tunntarmen, vilket möjligen kan ge viss malabsorption av fett, men allvarligare komplikationer har inte visats [28]. En brittisk studie av 18 000 användare av protonpumpshämmare som följdes i fyra år fann ingen ökad dödlighet relaterad till protonpumpshämmare [29].

Ingenting tyder alltså på att protonpumpshämmare i sig leder till allvarliga biverkningar, men kan protonpumpshämmare påverka utvecklingen av H pylori-orsakad atrofisk gastrit [30, 31]? Det senare är en riskfaktor för ventrikeltumörer. Lundell och medarbetare såg ingen skillnad mellan protonpumpshämmare och antirefluxkirurgi på GERD-patienter avseende korpusatrofiutveckling [32]. Studien har dock kritiserats, eftersom flera kirurgiskt behandlade patienter fick protonpumpshämmare under flera månader före operation [26]. Gudlaugsdottir och medarbetare visade att graden av korpusatrofi hos H pylori-positiva inte skiljde sig åt beroende på användning av protonpumpshämmare [33]. H pylori-eradikering påverkade inte utvecklingen av korpusatrofi vid behandling med protonpumpshämmare i en studie med ett års uppföljning [34]. Troligen har genetiska faktorer hos människan betydelse för uppkomsten av atrofisk gastrit [35].

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Barabino A. Helicobacter pylori-related iron deficiency anemia: a review. *Helicobacter* 2002;7:71-5.
- Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gulsen M, et al. Helicobacter pylori – is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* 2000;160:1349-53.
- Milman N, Rosenstock S, Andersen L, Jorgensen T, Bonnevie O.

Serum ferritin, hemoglobin, and Helicobacter pylori infection: a seroepidemiologic survey comprising 2 794 Danish adults. *Gastroenterology* 1998;115:268-74.

- Parkinson AJ, Gold BD, Bulkow L, Wainwright RB, Swaminathan B, Khanna B, et al. High prevalence of Helicobacter pylori in the Alaska native population and association with low serum ferritin levels in young adults. *Clin Diag Lab Immunol* 2000;7:885-8.
- Berg G, Bode G, Blettner M, Boeing H, Brenner H. Helicobacter pylori infection and serum ferritin: A population-based study among 1 806 adults in Germany. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1014-8.
- Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH. Randomized placebo-controlled trial of Helicobacter pylori eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter* 1999;4:135-9.
- Yip R, Limburg PJ, Ahlquist DA, Carpenter HA, O'Neill A, Kruse D, et al. Pervasive occult gastrointestinal bleeding in an Alaska native population with prevalent iron deficiency. Role of Helicobacter pylori gastritis. *JAMA* 1997;277:1135-9.
- Annibale B, Capurso G, Lahner E, Passi S, Ricci R, Maggio F, et al. Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with Helicobacter pylori gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut* 2003;52:496-501.
- Shuval-Sudai O, Granot E. An association between Helicobacter pylori infection and serum vitamin B12 levels in healthy adults. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:130-3.
- Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:29-33.
- Meuwissen SG, Craanen ME, Kuipers EJ. Gastric mucosal morphological consequences of acid suppression: a balanced view. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:497-510.
- Lamberts R, Brunner G, Solcia E. Effects of very long (up to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa. *Digestion* 2001;64:205-13.
- Bateman DN, Colin-Jones D, Hartz S, Langman M, Logan RF, Mant J, et al. Mortality study of 18 000 patients treated with omeprazole. *Gut* 2003;52:942-6.
- Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HPM, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018-22.
- Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Thor K, Andersson A, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Nordic Gerd Study Group. Gastroenterology* 1999;117:319-26.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

This article reviews iron and vitamin B12 malabsorption due to the use of proton pump inhibitors (PPI) and infection with Helicobacter pylori. The bacterium is in some studies associated with low serum values of both ferritin and cobalamin and has in several cases been shown to cause reversible deficiency of these nutrients. PPI depresses absorption of vitamin B12, but only one case of deficiency has been reported in standard reflux therapy. Case reports exist of PPI-related iron deficiency, but studies have not confirmed these risks. General substitution with iron or B12 supplements in PPI therapy can't be advocated. The safety of long-term use of PPI is well documented, but it is still unclear whether PPI accelerates the development of atrophic corpus gastritis in the presence of H pylori.

Niklas Mattsson, Anders Kilander, Einar Björnsson

Correspondence: Niklas Mattsson, Mag-tarmlaboratoriet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, SE-413 45 Göteborg, Sweden (mattsson_n@hotmail.com)