

Protonpumpshämmare misstänks ge allvarliga biverkningar

Försiktigare förskrivning bör övervägas och på korrekta indikationer

LARS BACKMAN, docent, specialist i kirurgi
lars.e.backman@ki.se
DANIEL SCHMIDT, docent, specialist i gastroenterologi

SIGURD VITOLS, adj professor i klinisk farmakologi; samtliga för Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för gastroenterologiska sjukdomar

Protonpumpshämmare (PPI) är effektiva läkemedel vid syra-relaterade sjukdomar. Läkemedlen tolereras väl och betraktas som säkra. I produktresumén för Losec i Fass nämns som vanliga biverkningar (1–10 procent) huvudvärk, magsmärta, förstoppning, diarré, gasbildning och illamående/kräkning. Bland sällsynta/mycket sällsynta biverkningar nämns bl a hematologiska biverkningar, överkänslighetsreaktioner och leverbiverkningar. I olika behandlingsrekommendationer och vårdprogram för förskrivare nämns inte heller några andra allvarliga biverkningar [1, 2].

En volymmässigt stor läkemedelsgrupp

Volymmässigt är PPI en av de stora läkemedelsgrupperna i dag [3]; ca 5–10 procent av befolkningen beräknas medicinera med PPI. Förskrivningen av PPI till de högre åldersgrupperna i Stockholms läns landsting (SLL) mellan åren 2006 och 2009 har ökat med ca 40 procent, uttryckt i definierade dygnsdoser (DDD)/invånare [4]. Hur många som får långtidsbehandling framgår inte av tillgängliga data [5]. Den totala kostnaden för PPI i Sverige uppgick år 2010 till 461 miljoner kronor. Priserna för flera PPI har under senare år minskat tack vare patentutgångar och reformen för generikautbyte.

Under senare år har det publicerats observationsstudier och rapporter som talar för ett samband mellan PPI-behandling och allvarliga biverkningar. Förutom de biverkningar som kan orsakas av den läkemedelsinducerade hypokylin finns det stöd för annan patofysiologisk genes till biverkningarna. Den stora förskrivningen av PPI har också börjat diskuteras. Flera retrospektiva kohortstudier av misstänkt infektiösa komplikationer till behandling med syrahämmare kom redan under 1980- och 1990-talen. Pneumonier och postoperativa sårinfektioner rapporterades efter behandling med antacida, H2-receptorblockerare och PPI [6–8]. Ökad incidens av pneumonier hos intensivvårdspatienter i samband med syrahämning påvisades framför allt i samband med stressulcusprofylax. Incidensen av dessa biverkningar var högre efter behandling med PPI än efter andra typer av syrahämmare.

I denna presentation kommenterar vi de förmodat vanligaste av de allvarliga biverkningarna: pneumoni, tarminfektion, fraktur och ökad kardiovaskulär mortalitet.

Pneumoni

Under senare år har flera fall-kontroll- och kohortstudier av risken för pneumoni vid PPI-behandling publicerats. Metaanalyser av dessa har också utförts, den senaste 2011 [9] (Figur 1). Studierna visade på högre risk för nosokomiala infektioner än för samhällsförvärvade. Infektionerna inträffade i allmänhet tidigt i behandlingsskedet, ofta inom några veckor efter påbörjad medicinering med PPI. Risken för biverkningar var dosrelaterad.

Tarminfektion

Man har länge misstänkt att akyli eller hypokyli kan orsaka tarminfektioner [10]. I en stor kohortstudie av patienter som skrevs ut från ett tertiärt medicinskt centrum i Boston [11] fann man att andelen med klostridieinfektioner var högre i den patientgrupp som fått syrahämmare. Andelen infektioner hos dem som inte fick syrahämmare var 0,3 procent (95 procents konfidensintervall, CI, 0,21–0,31). Med ökad grad av syrahämning (H2-receptorblockerare, normaldos PPI och högdos PPI) ökade andelen upp till 1,4 procent (95 procents CI 1,15–1,71). Samtidig antibiotikabehandling ökade risken ytterligare till nära 2 procent. Intressant är att den stora ökningen av Clostridium difficile-infektioner under senare år har kommit parallellt med ökningen av PPI-användningen (och användningen av antibiotika) [12]. Figur 2 visar en meta-analys av risken för tarminfektion vid PPI-behandling [11, 13]. Tarminfektioner som komplikation under PPI-behandling observerades oftast efter några veckors till några månaders behandling.

Fraktur

Ökad risk för fraktur i samband med PPI-behandling rapporterades redan år 2006 [14]. Efter det har flera stora observationsstudier publicerats, och år 2011 kom en metaanalys [15] (Figur 3). Studierna visade att risken för fraktur är ökad hos patienter som medicinerat med PPI i minst ett år och att risken ökar med behandlingstiden. Frakturerna sker framför allt i belastade skelettdelar, som höfter och kotor. Även här var frekvensen av biverkningen dosberoende.

Hjärt-kärlsjukdom

Det finns flera indikationer på att PPI minskar effekten av ASA och klopidogrel som profylax vid hjärt-kärlsjukdomar. Denna profylax är mycket effektiv: ASA minskar risken för hjärtinfarkt med upp till 50 procent hos personer med koronarsjukdom [16, 17]. En nackdel med profylaxen är den ökade

»Förskrivningen av PPI i Stockholms län mellan 2006 och 2009 har konstant ökat [4]. Ökningen var störst i patientgruppen över 74 år.«

■ SAMMANFATTAT

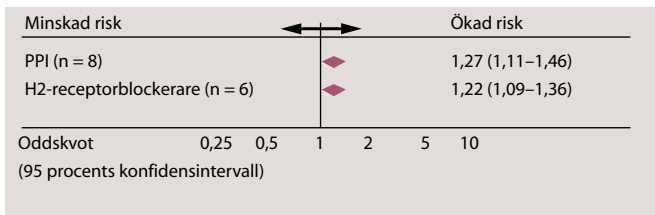
Protonpumpshämmare (PPI) är effektiva läkemedel vid syra-relaterade sjukdomar. De tolereras väl och har ansetts säkra.

Under senare år har det emellertid publicerats observationsstudier och fallrapporter som talar för ett samband med allvarliga biverkningar, såsom pneumoni, tarminfektion och fraktur. Ökad kardiovaskulär mortalitet har också rapporterats hos patienter

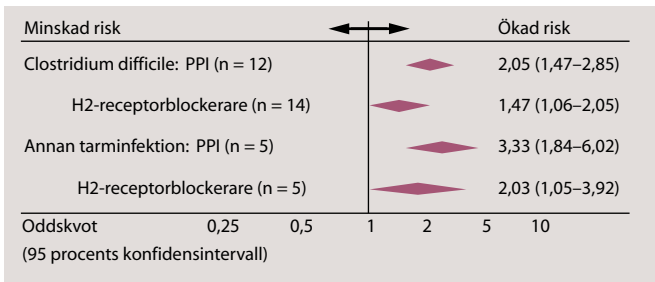
som tar PPI tillsammans med ASA.

En sannolikt omfattande överförbrukning av PPI har noterats i flera studier, huvuddelen relaterad till indikationerna ulkusprofylax och dyspepsi.

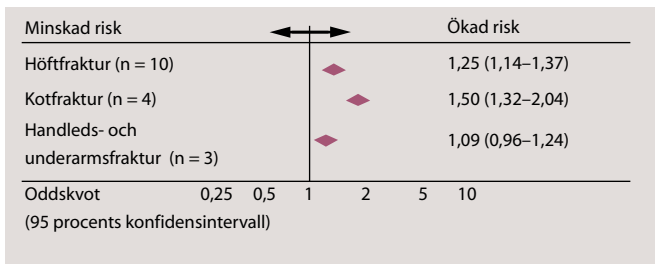
Korrekta indikationer för PPI bör påtalas, och misstanke om allvarlig biverkning bör rapporteras till Läkemedelsverket.



Figur 1. Risken för pneumoni vid medicinering med PPI eller H2-receptorblockerare. n = antal studier i metaanalysen av Eom et al [9]. Number needed to harm (NNH): 200 (sjukhusvårdade).



Figur 2. Risken för tarminfektion med Clostridium difficile eller annan mikrob vid medicinering med PPI eller H2-receptorblockerare. n = antal studier i metaanalysen av Leonard et al [13]. NNH vid medicinering med PPI, infektion med Clostridium difficile, sjukhusvårdade patienter: 540, enligt Howell et al [11].



Figur 3. Risken för fraktur vid PPI-medicinering. n = antal studier i metaanalysen av Ngamruengphong et al [15]. NNH höftfraktur: 2 680, kotfraktur: 340.

risken för gastroduodenala ulcerationer med blödningar. Numera är det därför vanligt att man ger ulkusprofylax, i allmänhet med PPI, vilket minskar risken för ulcerationer med upp till 75 procent [18]. Studier av ulkusprofylax har däremot i de flesta fall tidigare inte omfattat data om totalmortaliteten. I en nyligen publicerad stor dansk fall-kontrollstudie av patienter som medicinerade med ASA som hjärt-kärlprofylax fann man emellertid att ettårs mortaliteten i hjärt-kärlkatastrofer i gruppen med ulkusprofylax (PPI) var 12,5 procent, jämfört med 8,5 procent i kontrollgruppen. Mortaliteten av alla orsaker var 15,9 respektive 10,3 procent [19]. Andra studier har dock ifrågasatt den kliniska betydelsen av PPI-interaktion med ASA och tienopyriner [20-22].

Patofysiologi

Protonpumpar ingår i gruppen »transport-ATPaser«, som finns i de flesta av kroppens celler och mikroorganismer [23, 24]. Det finns mer än 50 olika ATPaser. Den protonpump som finns i parietalcellerna och som är förutsättningen för bildandet av saltsyra ingår i gruppen P-ATPaser. Förutom P-fins typerna V- (vakuolär), F- och ABC-, med olika transportfunktioner. PPI hämmar specifikt H⁺/K⁺-ATPas i ventrikelns parietalceller.

Man har i in vitro-studier påvisat att PPI också kan påverka funktionen av ett V-ATPas i osteoklast, osteoblast, leuko-

»Graden av överförbrukning har definierats som frånvaro av följsamhet till etablerade indikationer ...«

cyter, lungeepitel, kolonslemhinna och larynxceller [24] och med potentiellt ändrad cellfunktion som resultat. In vitro har man även observerat effekt av PPI på V-ATPaser i tumör-celler, bl a i form av stimulering av apoptos. Detta har gjort att kliniska prövningar har påbörjats för att utreda om PPI kan öka effekten av kemoterapi mot tumörer [25]. Alla de här nämnda effekterna av PPI, vid sidan av hämning av protonpumpen i parietalcellen, har endast visats in vitro. Hypotetiskt kan det finnas en koppling till kliniska tillstånd. Det finns dock inga studier som påvisat någon sådan.

Andra biverkningar kan relateras till hypokyli-akyli, som är den önskade effekten av PPI-behandlingen. Detta kan resultera i trofiska förändringar, förändrad gastrointestinal flora och resorptionsrubbnings av kalcium, järn, vitamin B₁₂ och magnesium [24-27]. Sannolikt föreligger det en kombination av flera orsaker till biverkningarna.

Faktorer som kan förklara den ökade risken för pneumoni är kolonisering av ventrikeln med tarm- eller svalgflora och aspiration, som hos äldre ofta är förknippad med partiell svalgpares. En förklaring till den ökade frekvensen av tarminfektioner med Clostridium difficile är att sporer, som normalt förstörs i den sura ventrikelmiljön, vid medicinering med PPI kan växa till och orsaka infektionen. Tarmens ekologiska förändras också, vilket kan ha betydelse.

Den ökade risken för fraktur kan bero på minskad resorption av kalcium i basisk miljö och ökad insöndring av parathyreoideahormon (PTH), relaterad till den obligata ökningen av S-gastrin.

Den ökade incidensen av kardiovaskulära katastrofer vid samtidig behandling med PPI och trombocythämmare kan ha flera förklaringar. Försämrat upptag av ASA kan relateras till hypokyli [28]. Både klopidogrel och omeprazol-esomeprazol metaboliseras av CYP2C19 i levern till aktiva metaboliter, och denna interaktion kan innebära en hämning av klopidogrels trombocythämmande effekt [29], men någon studie som har visat klinisk relevans av detta finns inte.

Överförbrukning – möjliga orsaker

Flera observationella studier talar för en betydande överförbrukning av PPI, 30–70 procent. Graden av överförbrukning har definierats som frånvaro av följsamhet till etablerade indikationer för användning av PPI eller utifrån möjligheten att kunna avsluta långvarig PPI-behandling hos en avsevärd del av patientgruppen [30-33].

Överförskrivning av ett läkemedel kan ha flera orsaker. En kombination av fel indikation, intensiv marknadsföring, bristande information och utebliven omprövning av förskrivningen är faktorer som troligen har betydelse. I en nyligen publicerad undersökning från USA [33] har man studerat 600 konsekutiva recept på PPI vid fyra olika sjukhus. För bedömning av om rätt indikation använts noterades följsamheten till rekommendationer för PPI-användning, som utarbetats av Food and Drug Administration (FDA), American Gastroenterological Association (AGA), American College of Gastroenterology (ACG) och American Society of Health-System Pharmacists (ASPH) för bedömning av om rätt indikation använts.

Andelen felaktig förskrivning av PPI ansågs vara 50–71 procent vid de olika sjukhusen. Man fann att ej korrekt gastrointestinalprofylax utgjorde upp till 96 procent av PPI-användningen vid vissa sjukhus. En annan amerikansk enkätstudie [34] jämförde attityder hos läkare som skrev ut PPI till ≥25 procent av sina patienter med attityderna hos dem som skrev

ut till <25 procent av patienterna. Okunskap om biverkningar kombinerad med rädsla för ulkusblödning och kanske risken för anmälan om felbehandling dominerade i gruppen som skrev ut till ≥ 25 procent. Många brydde sig inte heller om att följa de amerikanska rekommendationerna för PPI-medicinering.

Förskrivningen av PPI i Stockholms län mellan 2006 och 2009 har konstant ökat [4]. Ökningen var störst i patientgruppen över 74 år.

Lågfrekventa allvarliga biverkningar saknas i RCT

Prospektiva randomiserade, kontrollerade läkemedelsstudier (RCT) är basen för kunskapen om läkemedel. Läkemedelsstudierna omfattar emellertid i allmänhet en selekterad, liten patientgrupp, som dessutom inte observeras tillräckligt länge. Detta gör att någon statistisk signifikans inte kan visas vad gäller lågfrekventa allvarliga biverkningar och att sådana sällan upptäcks i RCT. Resultat från en RCT före lanseringen av ett preparat används fortsättningsvis kanske under många år, under vilken tid ett antal lågfrekventa allvarliga biverkningar kan uppträda. Det kan vara en av förklaringarna till att man inte tycker ha tagit informationen om biverkningarna av PPI på allvar, trots att antalet Medline-registrerade artiklar om detta har ökat under de senaste 20 åren [4]. En speciellt tydlig ökning av antalet studier som behandlat risken för pneumoni och fraktur skedde efter år 2000. I Sverige publicerades i Läkartidningen en artikel om riskerna med PPI-behandling år 2008 [35].

Möjliga samband visade i observationsstudier

De studier som påvisat ett möjligt samband mellan PPI-medicinering och förekomst av biverkningar är alla observationsstudier av typerna fall-kontroll- eller kohortstudier, och ett säkert samband kan därför inte bevisas. Ett statistiskt samband kan exempelvis förklaras av förväxlingsfaktorer (confounding), vilket innebär att skillnaderna mellan behandlingsgrupp och kontrollgrupp förklaras av någon annan faktor än själva läkemedelsbehandlingen. Det kan vara ålder, livsstil, multisjuklighet och socioekonomiska faktorer som påverkar risken hos dem som behandlas.

I de citerade observationsstudierna har man på olika sätt försökt kompensera för tänkbara förväxlingsfaktorer, men de kvarstår ofta som en källa till osäkerhet. Studierna har dock i de flesta fall mycket stora fall- och kontrollgrupper. Att resultaten från många studier överensstämmer och att ett dos-effektsamband har verifierats i vissa talar för att det verkligen finns ett samband.

Effekter av biverkningar kan bli stora

De diskuterade biverkningarna är sällsynta, men med tanke på den stora användningen och den sannolikt stora överförbrukningen av PPI kan de tänkbara effekterna i en population bli stora. Man har försökt analysera detta i en kohortstudie från Boston, USA [36]. Risken för sjukhusrelaterad (intensivvårdspatienter ej inkluderade) pneumoni hos patienter som medicinerade med PPI var 30 procent högre än hos övriga patienter. Detta skulle i USA motsvara 33 000 dödsfall årligen relaterade till PPI-medicinering (kalkylen baserades på en mortalitet i pneumoni på 18 procent bland sjukhusvårdade patienter). Överfört till Sverige skulle det betyda 1 000 PPI-relaterade dödsfall i pneumoni årligen.

Ulkusprofylax och slentrianmässig iterering

Den kraftigt ökande medicineringen med PPI sedan många år kan knappast förklaras av någon påtaglig förändring av sjukdomspanoramata när det gäller syrerelaterade sjukdomar. En nyligen publicerad översikt har visat att det i flera länder under de senaste 20–30 åren skett en minskning av ulkussjuk-

»Det finns inga svenska data över fördelningen av diagnoser som indikation för PPI-behandling.«

domen i både slut- och öppenvård [37]. Vård på sjukhus i Sverige vid magsår eller refluxsjukdom har inte ökat utan snarare minskat under det senaste decenniet [2, 38]. Ökningen av PPI-användning torde därför huvudsakligen kunna hänföras till ulkusprofylax eller behandling av funktionell dyspepsi. Det finns inga svenska data över fördelningen av diagnoser som indikation för PPI-behandling. Data från SLL talar dock för att en avsevärd del av PPI-användningen utgörs av ulkusprofylax. 134 000 personer hämtade någon gång under år 2009 ut PPI, och 63 procent av dem hämtade också någon gång under året ut något av följande läkemedel, som kan anses vara ulcerogena: NSAID, lågdos ASA, warfarin eller klopido-grel [5].

En orsak till överförskrivning kan vara slentrianmässig iterering av recept på PPI under långa tider, efter att patienten skrivits ut från vård på sjukhus eller annan institution, utan att omprövning av indikationen gjorts [39]. En annan viktig orsak kan vara uppträdande av rekyleffekt beroende på ökat gastrinpåslag och därmed hyperplasi av parietalcellsmassan, även vid kort tids PPI-medicinering. Detta leder till överproduktion av saltsyra så snart man försöker avsluta en behandlingsperiod och till att patienten då får refluxsymtom eller dyspeptiska besvär [40, 41].

Behandlingsrekommendationerna bör ses över

Det finns alltså all anledning att på nytt se över rekommendationerna för PPI-behandling så att korrekta indikationer används, nämligen vid behandling av de syrerelaterade sjukdomarna reflux och gastroduodenalsår.

Ulkusprofylax vid medicinering med ASA/NSAID har länge ansetts vara en etablerad indikation för PPI-behandling. Detta bör emellertid utredas ytterligare för att klart definiera när profylaxen gör nytta. Risken för ulkus minskar med upp till 75 procent av profylax [17, 18], men vi har i litteraturen inte kunnat finna studier som visar att totalmortaliteten minskar. I en omfattande prospektiv, randomiserad, blindad säkerhetsstudie avesomeprazol för sekundär ulkusprofylax såg man en fyrfaldigt högre halvårsmortalitet (alla orsaker) i behandlingsgrupperna jämfört med i placebo-gruppen (0,49 respektive 0,12 procent) [42]. Studien var multinationell, och man inkluderade 2 426 patienter i samband med förskrivning av lågdos ASA. Alla patienter ansågs ha riskfaktorer för utveckling av ulkus.

I SBU-rapporten 2011 om blödande magsår fann man inga studier »som kan belysa frågan om patienter som haft blödande magsår associerat med H. pylori-infektion har nytta av fortsatt syrasekretionshämmande behandling efter eradikering« [2]. Det finns även i observationella studier belägg för att totalmortaliteten tycks öka av PPI-profylax [43-46].

Konklusion

Sammanfattningsvis finns det många observationella studier som visar ökad risk för pneumoni, tarminfektion och fraktur vid PPI-behandling. Lågfrekventa, allvarliga biverkningar kan inte visas i randomiserade läkemedelsprövningar, om de inte görs på mycket stora patientmaterial. Det finns därför behov av att fortsatt analysera och klarlägga om dessa biverkningar verkligen beror på PPI-behandlingen.

Tills vidare bör vi skärpa indikationerna och inte ordinera PPI vid andra tillstånd än ulkus, refluxesofagit och möjligen som ulkusprofylax vid ASA-/klopido-grelbehandling till högriskpatienter. Terapin bör kontinuerligt omprövas för att inte

utsätta patienterna för onödiga risker. Vi uppmanar till ökad återhållsamhet vid PPI-förskrivning. Misstanke om allvarlig biverkning till medicinering bör rapporteras till Läkemedelsverket.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

4. Behandling med PPI kan ge sällsynta men allvarliga biverkningar. Expertrådsutlåtanden, Stockholms läns läkemedelskommitté. 2011. <http://www.janusinfo.se/v/Behandlingsriktlinjer/Expertrådsutlåtanden/Gastroenterologiska-sjukdomar/Behandling-med-PPI-kan-ge-sällsynta-men-allvarliga-biverkningar/>
9. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183(3):310-9.
10. Hurst AF. The clinical importance of achlorhydria. *Br Med J*. 1934;2:665-9.
11. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Int Med*. 2010;170(9):784-90.
12. Cunningham R, Dial S. Is over-use of proton pump inhibitors fuelling the current epidemic of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea? *J Hosp Infect*. 2008;70:1-6.
13. 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.
14. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int*. 2006;79:76-83.
15. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1209-18.
16. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ*. 2002;324:71-86.
19. Charlot M, Grove EL, Riis Hansen P, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ*. 2011;342:d2690.
22. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:2051-66.
23. Pedersen PL. Transport ATPases into year 2008: a brief overview related to types, structures, functions and roles in health and disease. *J Bioenerg Biomembr*. 2007;39:349-55.
24. Mullin JM, Gabello M, Murray LJ, et al. Proton pump inhibitors: actions and reactions. *Drug Disc Today*. 2009;14(13/14):647-60.
29. European medicines agency. Public statement. Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. 2010. http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/03/news_detail_001008.jsp&mid=WCob01ac058004d5
30. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Magnitude and economic effect of overuse of antiretroviral therapy in the ambulatory care setting. *Am J Manag Care*. 2010;16(8):e228-e34.
34. Hussain S, Stefan M, Visintainer P, et al. Why do physicians prescribe stress ulcer prophylaxis to general medicine patients? *South Med J*. 2010;103:1103-10.
36. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA*. 2009;301(20):2120-8.
39. Thomas L, Culley EJ, Gladowski P, et al. Longitudinal analysis of the costs associated with inpatient initiation and subsequent outpatient continuation of proton pump inhibitor therapy for stress ulcer prophylaxis in a large managed care organization. *J Manag Care Pharm*. 2010;16(2):122-9.
42. Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomized, controlled trial (OBERON) *Heart*. 2011;97:797-802.
45. van Boxel OS, van Oijen MG, Hagens MP, et al. Cardiovascular and gastrointestinal outcomes in clopidogrel users on proton pump inhibitors: results of a large Dutch cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2430-6.

LÄS MER Fullständig referenslista och engelsk sammanfattning [Läkartidningen.se](http://Lakartidningen.se)

KOMMENTERA denna artikel på [Läkartidningen.se](http://Lakartidningen.se)