

Ökad risk för magsjuka med protonpumpshämmare



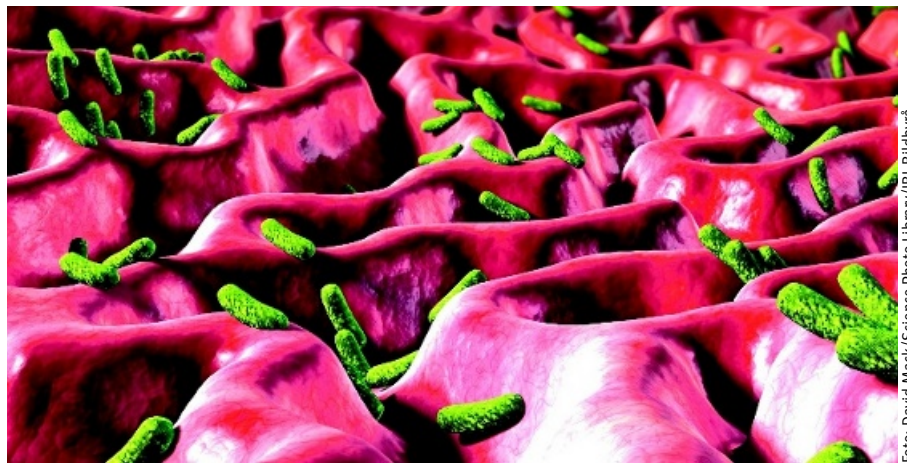
Protonpumpshämmare hämmar saltsyraproduktionen, och därmed minskar pH i magsäcken. Kan detta leda till att risken för infektioner ökar?

ANNA SANDQVIST, apotekare/RUNE DAHLQVIST, överläkare, ELINOR (Umeå), februari 2007
Drugline nr 23400

Ventrikelns tjocka mukosa är rikligt försedd med celler som producerar magsaft: parietalceller som bildar saltsyra och intrinsic factor, zymogenceller som producerar pepsinogen samt bågarceller som producerar mukus [1, 2]. Magsaften hjälper till med matsmältningen och är en viktig barriär mot mikroorganismer. Magsaftens pH är normalt 0,8, och det motsvarar en vätejonkoncentration som är tre miljoner gånger större än vätejonkoncentrationen i blod och vävnad. Den del av parietalcellen som tillverkar saltsyra kallas protonpump, och där bildas saltsyra genom aktiv transport av vätejoner ut i maglumen. Protonpumpen regleras av acetylkinin, gastrin, histamin samt prostaglandin E₂ och I₂.

Protonpumpshämmare är en läkemedelsgrupp som hämmar saltsyraproduktionen genom att verka på parietalcellerna [2-4]. De hämmar H⁺, K⁺-ATPas irreversibelt i det sista ledet i produktionen av saltsyra. Hämmningen är dosberoende och påverkar såväl basal som stimulerad syrasekretion. Protonpumpshämmare minskar den dagliga produktionen av saltsyra med 80–95

Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset av med dr Mia von Euler och apotekare Åsa Jansson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentobundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på www.lic.nu



Många bakterier har utvecklat en tolerans mot magsyra, t ex *Helicobacter pylori*, som producerar urea för att skydda sig.

procent, och därmed blir det en minskad aciditet i ventrikeln. Vid pH under 4 har magsyran en kraftigt baktericid effekt och dödar bakterier inom 15 minuter. När pH stiger över 4 minskar magsäckens baktericida effekt. Allt som ökar pH i magen kan alltså leda till bakterietillväxt, även protonpumpshämmare och andra syrahämmande medel [4, 5].

Även gastrointestinala infektioner i sig har setts minska syrasekretionen hos människor, vilket kan försvåra bedömningen [6]. Många bakterier som orsakar gastrointestinala infektioner har också utvecklat en tolerans mot magsyra, vilket gör att de inte är lika känsliga för den sura miljön. Ett exempel är *Helicobacter pylori*, som producerar urea för att skydda sig mot den sura miljön i magen.

I en placebokontrollerad studie ökade tillväxten av bakterier i duodenum med 56 procent hos patienter som fick 20–40 mg omeprazol om dagen i 4–8 veckor [7]. I placebogruppen var det ingen ökning. I en annan studie av 40 patienter mättes magsyrans pH före och under pantoprazolbehandling [8]. Medelvärde på magsyrans pH var före behandlingen 1,7 (SD ±0,53) och efter fyra veckors behandling 5,2 (SD ±2,26). Ett flertal mikroorganismer hittades i magsyran efter fyra veckors behandling, främst *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* och *Candida albicans*. En retrospektiv studie visade att patienter behandlade med protonpumpshämmare eller syrahämmande medel löpte tre

gånger så stor risk att utveckla bakteriell diarré som de som fick placebo [6].

Campylobacter jejuni/coli överlever inte i pH <4,0 [9]. Enligt en fall-kontrollstudie av 211 patienter med *Campylobacter* löpte de patienter som behandlades med omeprazol tio gånger så stor risk att få infektionen som de som fick placebo [10]. *Clostridium difficile* har i stora epidemiologiska studier visat sig vara 2–3 gånger så vanligt hos patienter som behandlades med protonpumpshämmare [5, 6, 11]. *E coli* och *Shigella* överlever inte i pH <2,0, och *Salmonella* överlever inte i pH <3,0, men kliniska data är begränsade [6].

Närvaron av bakterier i magen har även associerats med en ökad risk för pneumoni. Patienter som får intensivvård med respirator löper större risk att få magsår och får då protonpumpshämmare profylaktiskt. Ett flertal studier har visat att denna läkemedelsinducerade syrasänkning gör patientgruppen mer mottaglig för respiratoriska infektioner. Det föreligger en ökad risk för samhällsförvärd pneumoni vid behandling med protonpumpshämmare [12-14]. I en fall-kontrollstudie identifierades 7 624 patienter med samhällsförvärd pneumoni, och där sågs en ökad risk (OR 1,5, 95 procents CI 1,3–1,7) efter behandling med protonpumpshämmare [12]. I en prospektiv studie med 186 barn som behandlades med protonpumpshämmare och H₂-antagonister, löpte barnen en signifikant större risk (OR: 6,39, 95 pro-

cents CI: 1,38–29,70) att drabbas av pneumoni än de barn som inte behandlades med protonpumpshämmare [14].

Det finns ett fåtal studier som har fokuserat på risken för virala infektioner under behandling med protonpumpshämmare [6]. Man har sett att rotavirus inaktiveras snabbt vid pH<2, men att de kan leva och dela sig vid pH 4. Hos patienter som behandlas med syrahämmare har man detekterat influensavirus typ B, men den kliniska signifikansen är inte studerad.

Läkemedelsföretagen som tillverkar protonpumpshämmare har också insett den ökade risken för gastrointestinala infektioner, och i deras produktresuméer står följande varningstext: »Syrahämning med protonpumpshämmare eller andra syrahämmande medel ökar antalet bakterier som normalt finns i mag- och tarmkanalen, vilket kan leda till ökad risk för gastrointestinala infektioner såsom Salmonella och Campylobacter« [4].

Sammanfattningsvis ökar protonpumpshämmare magsyrans pH, vilket leder till att dess baktericida effekt min-

skar. Risken att få gastrointestinala infektioner med Campylobacter, Clostridium difficile och Salmonella ökar, liksom risken för pneumoni.

REFERENSER

1. Guyton AC. Human physiology and mechanisms of disease. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992.
2. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Rang and Dale's Pharmacology. 6th ed. London: Churchill Livingstone; 2007.
3. Brunton LL, editor. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
4. FASS.se. Läkemedelsindustriföreningen LIF [hämtat 2007-05-21]. <http://www.fass.se>.
5. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. JAMA. 2005;294(23):2989-95.
6. Martinsen TC, Bergh K, Waldum HL. Gastric juice: a barrier against infectious diseases. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2005;96(2):94-102.
7. Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14(6):651-68.
8. Gosciński A, Matras J, Wallner G. Microflora of gastric juice in patients after eradication of Helicobacter pylori and treatment with a proton pump inhibitor [abstract]. Wiad Lek. 2002;55(1-2):19-28. Artikel på polska.
9. Chaveerach P, Keuzenkamp DA, Urlings HA, Lipman LJ, van Knapen F. In vitro study on the effect of organic acids on Campylobacter jejuni/coli populations in mixtures of water and feed. Poult Sci. 2002;81(5):621-8.
10. Neal KR, Scott HM, Slack RC, Logan RF. Omeprazole as a risk factor for campylobacter gastroenteritis: case-control study. BMJ. 1996;312(7028):414-5.
11. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. CMAJ. 2004;171(1):33-8.
12. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. Arch Intern Med. 2007;167(9):950-5.
13. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. JAMA. 2004;292(16):1955-60.
14. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, et al; Working Group on Intestinal Infections of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. Pediatrics. 2006;117(5):e817-20.