



Nord-Norge Tlf. 77 64 58 90 Øst Tlf. 23 01 64 11 Sør Tlf. 23 07 53 80
Midt-Norge Tlf. 73 55 01 60 Vest Tlf. 55 97 53 60 www.relis.no

Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyer og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

Sikkerhet ved langtidsbehandling med protonpumpehemmere

Spørsmål til RELIS

RELIS har fått spørsmål om risiko forbundet med langtidsbruk av protonpumpehemmere. I det aktuelle tilfellet bruker en pasient med revmatisk sykdom meloksikam (Mobic) 15 mg daglig, samt ibuprofen og Paralgin Forte (paracetamol og kodein) ved behov. Grunnet magesår bruker pasienten esomeprazol (Nexium) 40 mg daglig, dette har blitt brukt mer eller mindre fast i over ett år. Pasientens lege er skeptisk til lengre tids bruk av esomeprazol, og har flere ganger forsøkt dosereduksjon fra 40 mg til 20 mg daglig. Dette har medført magesår etter kort tid. Hva er risikoen for bivirkninger ved langtidsbruk av protonpumpehemmere?

Kunnskap om sikkerhet ved langtidsbruk av protonpumpehemmere (PPI) er sammenfattet i nyere oversiktsartikler (1–4), resultatene oppsummeres under:

Økt risiko for å utvikle kreft:

Det har lenge blitt diskutert om bruk av PPI øker risikoen for kreft i magesekken. Bruk av PPI er assosiert med dannelse av polypper (fundic gland polyps), uavhengig av samtidig *H. pylori*-infeksjon. Dysplasi av slike polypper ses i sjeldne tilfeller, men nærmest utelukkende hos pasienter med familier adenomatøs polypose. Seponering av PPI medfører regresjon av disse polyppene (1, 3).

Bruk av PPI medfører økt sekresjon av gastrin, som har en vekstfremmende effekt på flere ulike epitelceller. Et økt nivå av gastrin kan teoretisk øke risikoen for utvikling av kreft. Hos pasienter med *H. pylori*-infeksjon kan bruk av PPI fremme utviklingen av atrofisk gastritt, som er en risikofaktor for utvikling av kreft i magesekken. En økt kreftrisiko er imidlertid ikke sett i studier. Dokumentasjonsgrunnlaget er imidlertid begrenset, og en slik sammenheng kan ikke utelukkes (1–3). Eradikering av *H. pylori* hos pasienter som krever langtidsbehandling med PPI anbefales i en kilde (3). Teori og in-vitro data har indikert økt risiko for kolorektal kreft ved økt nivå av gastrin, men det er ikke sett en klinisk signifikant økning i risikoen for malignitet eller økt antall eller størrelse av adenomatøse polypper (2, 3).

Bruk av PPI kan maskere symptomer på kreft i magesekken og tilhele maligne magesår, noe som kan forlenge tiden før tilstanden diagnostiseres (1). Malignitet må derfor ute-

lukkes før behandling med PPI, og ved langtidsbehandling bør dette kontrolleres regelmessig (5).

Redusert opptak av næringsstoffer; jern, vitamin B₁₂, magnesium og kalsium:

Absorpsjonen av jern kan reduseres ved langtidsbruk av PPI grunnet reduksjon i syrenivået i magesekken. Denne effekten er teoretisk mulig, men har foreløpig ikke blitt sett klinisk, og bruk av PPI er følgelig ikke assosiert med økt risiko for jernmangel (1–4).

Syreavhengig aktivering av pepsinogen til pepsin er nødvendig for å frigjøre proteinbundet vitamin B₁₂ fra mat. Studier som har undersøkt om bruk av PPI har redusert vitamin B₁₂-absorpsjonen har gitt motstridende resultater. Det er ikke vist at langtidsbruk av PPI medfører vitamin B₁₂-mangel hos voksne, men eldre pasienter (over 65 år) kan ha økt risiko for vitamin B₁₂-mangel ved langtidsbruk av PPI (1–4).

Det har blitt rapportert i underkant av 25 tilfeller av alvorlig hypomagnesemi, i noen tilfeller med samtidig hypokalemi og/eller hyperkalsemi under behandling med PPI. Mekanismen bak PPI-utløst hypomagnesemi er ikke kjent, men synes å være en klasseeffekt (2, 4).

Syresuppresjon har en svært variabel effekt på kalsiumabsorpsjonen, denne kan være normal eller redusert hos pasienter med manglende syresekresjon. Studier som har undersøkt sammenhengen mellom langtidsbruk av PPI og beinbrudd har gitt motstridende resultater. Svakheter ved disse studiene gjør at en slik sammenheng ikke er fastslått og at risikoen for osteoporose ved langtidsbruk av

PPI ikke er avklart. De fleste studiene støtter imidlertid konklusjonen om at kronisk bruk av PPI øker risikoen for beinbrudd, avhengig av dose og varighet av behandlingen. I disse studiene er økt risiko for beinbrudd sett etter flere års bruk av PPI (1–4). Risikoen for denne typen bivirkning synes å være større for menn enn for kvinner (4).

Økt risiko for ulike infeksjoner:

Magesyre er en forsvarsmekanisme mot patogener som svelges, og tap av normal surhet i magesekken er assosiert med kolonisering av den normalt sterile øvre gastrointestinaltrakten. Spesifikke infeksjoner som har blitt knyttet til bruk av PPI er pneumoni, *Clostridium difficile*-kolitt og bakteriell gastroenteritt (1–3).

I observasjonsstudier er det sett en økning i risiko for *Clostridium difficile*-assosiert sykdom og andre enteriske infeksjoner i forbindelse med bruk av PPI, men datagrunnlaget er begrenset (1-3).

Flere studier har undersøkt sammenhengen mellom bruk av PPI og pneumoni, og resultatene er motstridende. Et par studier har vist en økt forekomst av pneumoni hos pasienter som bruker PPI, der risikoen var inverst knyttet til varigheten av PPI-behandling med høyest risiko hos pasienter som hadde fått forskrevet PPI de siste 48 timene. Andre studier har ikke funnet økt risiko for pneumoni ved PPI-behandling (1–3).

En gastroenterolog påpeker at man nå har lang erfaring med bruk av PPI. Risikoen ved langtidsbehandling vurderes som liten og det foreligger ingen grunn til å fraråde langtidsbehandling ved klar indikasjon (6).

Vurdering

I dette tilfellet synes det å være klar indikasjon for langtidsbehandling med PPI. Tilgjengelig informasjon om PPI indikerer at langtidsbruk ikke medfører høy risiko for alvorlige bivirkninger. Dokumentasjonsgrunn-

laget er imidlertid for tynt til å vurdere en økt risiko for brudd og infeksjoner ved langtidsbehandling av PPI. Det bør tas hensyn til at bruk av PPI kan maskere symptomer på kreft i magesekken.

REFERANSER

1. Thomson AB, Sauve MD et al. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010; 16(19): 2323–30.
2. Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology* 2010; 139(4): 1115–27.
3. Ali T, Roberts DN et al. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med* 2009; 122(10): 896–903.
4. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12(6): 448–57.
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Nexium. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist endret: 17. desember 2009).
6. Overlege. Gastroenterologisk seksjon, Haukeland universitetssjukehus, pers.medd. 5. januar 2011.

Hilde Erdal
RELIS Vest