



Problematiske protonpumpehemmere

KRONIKK

GUTTORM RAKNES

E-post: guttorm.raknes@relis.no

Guttorm Raknes er dr.philos. og overlege ved RELIS (regionale legemiddelinformasjonsentre) Nord-Norge, Universitetssykehuset Nord-Norge.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

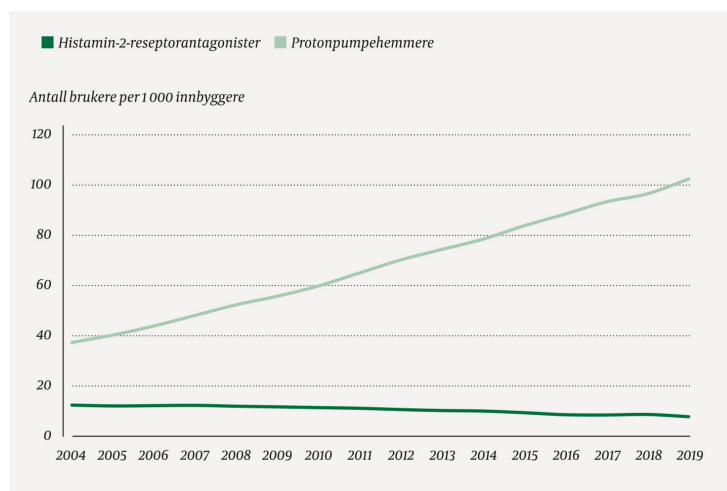
TRUDE GIVERHAUG

Trude Giverhaug er farmasøyt, ph.d. og legemiddelfaglig rådgiver ved Fag- og kvalitetscenteret, Universitetssykehuset Nord-Norge.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Flere enn hver tiende nordmann bruker nå protonpumpehemmere. Langvarig bruk ser ut til å være forbundet med sykdom og død, og vi mener at overforbruket av protonpumpehemmere er i ferd med å bli et folkehelseproblem.

Antallet brukere av protonpumpehemmere har økt kontinuerlig så lenge data fra Reseptregisteret har vært tilgjengelige, dvs. fra og med 2004 (figur 1) (1). I 2019 hentet mer enn 10 % av befolkningen minst én resept på protonpumpehemmere, og i aldersgruppen over 75 år mer enn 25 %. Kontinuerlig bruk er mest vanlig blant de eldste i befolkningen, som i gjennomsnitt får utlevert fire ganger mer protonpumpehemmere enn øvrige innbyggere. I tillegg kommer reseptfrie protonpumpehemmere og et populært kombinasjonspreparat med naproksen og esomeprazol (Vimovo).



Figur 1 Andel brukere av histamin-2-reseptorantagonister og protonpumpehemmere i befolkningen i perioden 2004–19 (data fra Reseptregisteret) (1). Reseptfrie midler og kombinasjonspreparatet

Vimovo (naproksen og esomeprazol) er ikke medregnet.

Protonpumpehemmere er sentrale i behandling av magesyrerelaterte tilstander som reflukssykdom, i behandling av *Helicobacter pylori*-relaterte magesår og i forebygging av sår i magesekk og tolvfingertarm ved kontinuerlig bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) (2). Etter få dagers bruk oppnås en nærmest fullstendig hemming av magesyreproduksjonen (2). Histamin-2-reseptorantagonister har omtrent tilsvarende bruksområde, men gir ikke like kraftig og langvarig reduksjon i parietalcellenes syresekresjon. De fire protonpumpehemmerne som markedsføres i Norge (omeprazol (Losec), pantoprazol (Somac), lansoprazol (Lanzo) og esomeprazol (Nexium)), er nærmest identiske når det gjelder virkningsmekanisme og klinisk effekt, men har enkelte farmakokinetiske forskjeller.

Er protonpumpehemmere avhengighetsskapende?

Samtidig som forbruket av histamin-2-reseptorantagonister har gått ned med en tredel fra 2004 til 2019, har antallet definerte døgndoser protonpumpehemmere utlevert fra norske apotek økt med mer enn 250 % i samme periode (1). Tverrsnittundersøkelser i flere land har vist at bare 30 % av protonpumpehemmere forskrives i tråd med gjeldende retningslinjer (3). Danske og islandske reseptregisterstudier viser at antallet nye brukere av protonpumpehemmere er konstant, mens det totale antallet brukere øker tilsvarende som i Norge. Dette kan indikere at vanskeligheter med seponering, heller enn økt behov for protonpumpehemmere i befolkningen, ligger til grunn for det økte forbruket (3). Etter vår mening skyldes det høye forbruket i Norge for en stor del forskrivning til pasienter som ikke burde brukt protonpumpehemmere. Vi har ikke registrert noen endret forekomst av magesyrerelaterte tilstander i befolkningen som kan forklare det økte behovet for protonpumpehemmere.

Etter noen ukers bruk av protonpumpehemmere øker mageslimhinnens evne til syresekresjon betraktelig for å kompensere for unormalt høy pH i magesekken. Dersom behandlingen med protonpumpehemmere da bråseponeres, vil magesyreproduksjonen stige til høyere nivåer enn før behandlingen startet (3). Selv friske personer uten tidligere fordøyelsesbesvær vil utvikle symptomer fra magesekk og spiserør ved seponering av protonpumpehemmere etter langvarig bruk. Slike rebound-effekter kan feiltolkes, både av pasient og lege, som fortsatt behandlingsbehov (3).

Alvorlige langtidskonsekvenser

Protonpumpehemmere er gjennomgående godt tolerert, med få plager hos de fleste så lenge behandlingen pågår. Vanskeligheter med å avslutte protonpumpehemmerbehandling bidrar til polyfarmasi og risiko for legemiddelinteraksjoner. I tillegg kan langvarig bruk sannsynligvis føre til alvorlig sykdom.

Vedvarende protonpumpehemmerindusert økt pH i magesekken påvirker absorpsjonen av en rekke næringsstoffer. For eksempel ses redusert benmineralisering og osteoporotiske brudd ved langvarig bruk av protonpumpehemmere på grunn av redusert opptak av kalsium og magnesium (2). Protonpumpehemmere kan også bidra til mangel på jern, sink og vitamin B₁₂ (2).

Det høye forbruket i Norge skyldes for en stor del forskrivning til pasienter som ikke burde brukt protonpumpehemmere

Det normalt sure miljøet i magesekken forhindrer både at uønskede bakterier og parasitter inntar tarmen, og at bakterier fra tarmen når luftveiene. Høyere pH, som ved bruk av protonpumpehemmere, er assosiert med økt risiko for bakteriell overvekst i tynntarm, kolonisering med multiresistente bakterier og økt forekomst av tarmbakterier i spiserøret (2). Mye taler for en sammenheng mellom protonpumpehemmerbruk og økt risiko for infeksjon med *Clostridioides difficile* (tidligere kalt *Clostridium difficile*), også hos pasienter

som ikke bruker antibiotika (2). Risikoen er større ved bruk av protonpumpehemmere enn ved histamin-2-reseptorantagonister. Flere observasjonsstudier har vist en sammenheng mellom bruk av protonpumpehemmere og lungebetennelse, men fordi underliggende tilstander som reflukssykdom også øker risikoen, kan en sikker årsakssammenheng ikke slås fast (2).

Protonpumpehemmere kan forebygge kreft i spiserør og magesekk når det gis som en del av behandlingen av Barretts øsofagus eller *H. pylori*-infeksjon, men langvarig bruk kan samtidig knyttes til økt risiko for flere andre krefttyper (4–6). Økt gastrinnivå er en mulig medvirkende faktor her. Selv om observasjonsstudier har vist til dels motstridende resultater, har nyere registerstudier og metaanalyser vist at langvarig bruk av protonpumpehemmere dobler risikoen for kreft i pankreas og magesekk. Enkelte studier har vist økt risiko for kolorektalkreft (4–6).

Dødelighet

Studier av varierende kvalitet har vist sammenheng mellom langvarig bruk av protonpumpehemmere og alvorlige tilstander som kronisk nyresykdom, atrofisk gastritt, mikroskopisk kolitt og demens (2). Assosiasjoner mellom dødelighet av alle årsaker og langvarig bruk av protonpumpehemmere er rapportert, men forekomst av andre sykdommer og utstrakt legemiddelbruk i pasientgruppen gjør det utfordrende å vurdere faktisk årsakssammenheng. I en stor registerstudie med amerikanske krigsveteraner fant forskerne en overdødelighet på 45,2 dødsfall per 1 000 pasienter som tok protonpumpehemmere sammenlignet med brukere av histamin-2-reseptorantagonister (7). Ved analyse på pasientene som brukte protonpumpehemmere, observerte forskerne overdødelighet knyttet til kardiovaskulær sykdom, nyresykdom og kreft i øvre del av fordøyelsessystemet, uavhengig av om pasientene hadde hatt slik sykdom fra før. Økende varighet av protonpumpehemmerbruk var assosiert med økende overdødelighet av alle årsaker (7).

Bruken må ned

Selv om den absolutte risikoen for den enkelte pasient er liten, fører den store andelen protonpumpehemmerbrukere i befolkningen til økning i sykkelighet med påfølgende økt ressursbruk i helsevesenet og muligens økt dødelighet. Vi mener derfor at tiltak bør settes i verk for å redusere unødvendig bruk av protonpumpehemmere. Helsepersonell og pasienter bør i større grad gjøres oppmerksomme på fare for seponeringsvansker og alvorlige langtidseffekter, og Helsedirektoratet bør oppfordre til nedtrapping og utfasing av langvarig behandling med protonpumpehemmere. Oppstart og vedlikeholdsbehandling med protonpumpehemmere bør bare forekomme ved sikker indikasjon. Vi mener derfor at alle protonpumpehemmere uansett styrke og pakningsstørrelse bør være reseptpliktige, eller i det minste ikke tillatt solgt utenom apotek. Innstramninger i vilkårene for å få protonpumpehemmere på blå resept kan også være et aktuelt virkemiddel. Inntil 2014 kunne bare spesialister og sykehusleger starte forskrivning av protonpumpehemmere på blå resept, og først etter gastroskopi eller 24-timers pH-måling i spiserøret.

Alle protonpumpehemmere uansett styrke og pakningsstørrelse bør være reseptpliktige

Det enkleste og kanskje viktigste tiltaket for riktigere bruk av protonpumpehemmere er tilbakeholdenhet med førstegangsforskrivning i både primær- og spesialisthelsetjenesten. Allmennleger bør unngå å prøve ut protonpumpehemmere mot uspesifikke fordøyelsesplager. Sykehusleger som starter opp protonpumpehemmerbehandling, bør angi behandlingsvarighet i epikrisen og informere pasienten om faren for rebound-effekter og langtidsbivirkninger. Ikke-farmakologiske tiltak som røykeslutt, vektreduksjon, fysisk aktivitet, endret liggestilling med hevet hodeleie, redusert alkoholinntak og endret måltidshyppighet kan være til god hjelp hos flere, og vil uansett bidra til redusert behov for protonpumpehemmere videre i forløpet. Antacida kan også være til nytte for mange

pasienter. Ved sikkert behov for syrehemmende behandling kan histamin-2-reseptorantagonister med fordel forsøkes først, fordi risikoen for alvorlige konsekvenser av langtidsbehandling antakelig er mindre med disse enn med protonpumpehemmere. Som behovsbehandling er histamin-2-reseptorantagonister å foretrekke på grunn av raskere og bedre symptomlindring (2). Reseptfrie histamin-2-reseptorantagonister kan være en fullgod erstatning for protonpumpehemmere i mange tilfeller dersom reseptplikt for protonpumpehemmere innføres. Dessverre har mistanke om skadelige effekter av en forurensning i tablettene ført til mangel på den mest kostnadseffektive histamin-2-reseptorantagonisten (ranitidin) den siste tiden. I den forbindelse har Statens legemiddelverk anbefalt protonpumpehemmere som behandlingsalternativ, men en annen histamin-2-reseptorantagonist (famotidin) er også nevnt.

I tilfeller der lege vurderer at oppstart av behandling med protonpumpehemmere er uunngåelig, bør effekten vurderes etter én til to uker. Planlagt varighet av behandlingen bør defineres, og når indikasjonen tillater det, bør målet være å avslutte behandlingen innen to–fire uker, før rebound-syresekresjon blir problematisk.

Pasienter som bruker protonpumpehemmere uten klar indikasjon, må informeres av legen om fordeler og ulemper ved fortsatt behandling, inkludert risiko for alvorlige langtidseffekter. I mange tilfeller vil det være hensiktsmessig å forsøke nedtrapping og utfasing av protonpumpehemmerbehandlingen.

Hvordan trappe ned?

Seponeringsstudier viser at mange pasienter ikke klarer å trappe ned bruk av protonpumpehemmere, og at støtte og motivering fra lege er viktig (3). Vi anbefaler at pasientene informeres om at tilbakefall av de syrerelaterte problemene er sannsynlig, og at sure oppstøt av og til er et normalfenomen knyttet til enkelte typer mat og andre livsstilsfaktorer. Den mest kritiske fasen er tre–fire uker etter behandlingsstopp. Blant dem som klarer seg uten protonpumpehemmere lenger enn dette, gjenopptar de færreste bruken (3).

Generelt bør alle legemidler som gir rebound-fenomener eller seponeringssyndrom, trappes langsomt ned. Dette gjelder for eksempel også benzodiazepiner, slimhinneavsvellende neseppray og analgetika ved medikamentindusert hodepine.

Det finnes flere forslag til nedtrappingsregimer for protonpumpehemmere. I mangel på sikker kunnskap om hva som er den beste metoden, mener vi algoritmen til kanadiske deprescribing.org kan være et godt utgangspunkt fordi den vektlegger vurdering av indikasjoner og i stor grad beskriver tiltak ved tilbakefall (8). Algoritmen anbefaler dosereduksjon eller seponering med mulighet for bruk av protonpumpehemmere ved behov, alt etter hva pasienten foretrekker. Pasienten bør følges opp etter senest fire–tolv uker (8).

Norsk legemiddelhåndbok foreslår at dersom protonpumpehemmere har vært brukt i over åtte uker, halveres dosen hver uke inntil laveste mulige dose før seponering, eventuelt at man ved noen diagnoser går over til symptomstyrt, intermitterende behandling (9).

I henhold til svenske anbefalinger kan protonpumpehemmere brukt i mindre enn en måned bråseponeres. Ved mer langvarig behandling anbefales halvering av grunndosen i fire uker. Halv grunndose kan så brukes annenhver dag i fire uker, deretter hver fjerde dag i de påfølgende fire ukene før behandling med protonpumpehemmere avsluttes helt. Etter avslutning kan antacida brukes ved behov. Histamin-2-reseptorantagonister, for eksempel ranitidin 150 mg, kan brukes ved rebound-symptomer (10).

Nytte og skade

Ved tilstander som erosiv øsofagitt og Barretts øsofagus samt ved kontinuerlig bruk av ikke-steroide antiinflammatoriske midler kan langvarig bruk av protonpumpehemmere være

nødvendig, og til og med livreddende. Likevel: Den høye andelen protonpumpehemmerbrukere i den norske befolkningen gjør at en kan spørre seg om protonpumpehemmere totalt sett nå gjør mer skade enn nytte i form av uunngåelig sykdom og død.

LITTERATUR:

1. Reseptregisteret. <http://www.reseptregisteret.no/> Lest 30.4.2020.
2. Wolfe MM. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. Version 44.0. UpToDate. <https://www.helsebiblioteket.no/> Lest 9.4.2020.
3. Helgadottir H, Bjornsson ES. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 5469. [PubMed][CrossRef]
4. Brusselaers N, Sadr-Azodi O, Engstrand L. Long-term proton pump inhibitor usage and the association with pancreatic cancer in Sweden. *J Gastroenterol* 2020; 55: 453–61. [PubMed][CrossRef]
5. Wan QY, Wu XT, Li N et al. Long-term proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer: a meta-analysis of 926 386 participants. *Gut* 2019; 68: 762–4. [PubMed][CrossRef]
6. Lei WY, Wang JH, Yi CH et al. Association between use of proton pump inhibitors and colorectal cancer: A nationwide population-based study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* S2210-7401(20)30050-4. [PubMed][CrossRef]
7. Xie Y, Bowe B, Yan Y et al. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ* 2019; 365: l1580. [PubMed][CrossRef]
8. Deprescribing.org. Proton Pump Inhibitor deprescribing algorithm. https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2018/08/ppi-deprescribing-algorithm_2018_En.pdf Lest 30.4.2020.
9. Norsk legemiddelhåndbok. Forslag til nedtrapping for legemidler som bør trappes ned gradvis før seponering. https://www.legemiddelhandboka.no/G27.10.1/Tabell_1:_Forslag_til_nedtrapping_for_legemidler_som_b%C3%B8r_trappes_ned_gradvis_f%C3%B8r_seponering Lest 30.4.2020.
10. Lundgren C. Protonpumpehemmere. I: Lundgren C. FAS UT 3. Skellefteå: In Question AB. 2010: 30–1.

Publisert: 9. november 2020. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0414

Mottatt 6.5.2020, første revisjon innsendt 4.6.2020, godkjent 18.6.2020.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no