

Långtidsbehandling med protonpumpshämmare

Hur vanligt är det?

Hur många har godkänd behandlingsindikation?

En studie från Tingsryds vårdcentral

Greg Szymanski, ST-läkare VC Tingsryd,

grzegorz.szymanski@kronoberg.se

Handledare: Hans Thulesius,
adjungerad professor, FoU-handledare,
FoU Kronoberg

Innehåll

Bakgrund.....	2
Syfte	3
Material och metod.....	3
Studiepopulation/urval	4
Etiska aspekter	4
Resultat.....	5
Diskussion	8
Slutsats.....	8
Referenser.....	9

Bakgrund

Läkemedel som hämmar protonpumpen i magsäckens parietalceller kallas protonpumpshämmare. De verkar genom att minska magsäckens produktion av saltsyra och deras användning har ökat påtagligt de senaste decennierna. Protonpumpshämmare är en av de vanligaste förskrivna läkemedelsgrupperna på vårdcentraler i Sverige och kontraindikationerna är få (1-4).

Indikationer enligt FASS för PPI-behandling hos vuxna är:

- Behandling av duodenalsår
- Förebyggande av recidiverande duodenalsår
- Behandling av ventrikelsår
- Förebyggande av recidiverande ventrikelsår
- Eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) i kombination med lämplig antibiotikaterapi vid behandling av peptiska sår
- Behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår
- Förebyggande av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos riskpatienter
- Behandling av refluxesofagit
- Långtidsbehandling av patienter med läkt refluxesofagit
- Behandling av symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom
- Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom.

De vanligaste biverkningarna (1-10 % av patienterna) är huvudvärk, magsmärtor, förstoppning, diarré, gasbildning och illamående/kräkningar. Man kan ha i åtanke att vissa patienter kan uppleva som biverkningar magsmärtor, gasbildning som kan leda till att protonpumpshämmarebehandling fortsätter (5).

Man ska ha i åtanke möjligheten av mer allvarliga biverkningar – se nedan:

1. Infektioner. Risken för samhällsförvärd pneumoni beräknades öka 1,5 gånger hos patienter behandlade med protonpumpshämmare i den senast publicerade metaanalysen (2011) (6,7). Protonpumpshämmare ökar risken för *Clostridium difficile*infektion. I en metaanalys 2012

omfattande nära 300 000 patienter fann man 65 procent ökning av risken hos protonpumpshämmareanvändare. I en annan metaanalys kom man fram till att risken fördubblades (8).

2. Fraktur. Vid protonpumpshämmareanvändning finns det en ökad risk för fraktur. En metaanalys från 2016 visar att risken för fraktur hos protonpumpshämmareanvändare är upp till 1,5 gånger så hög som hos icke-protonpumpshämmareanvändare, även vid kortare behandlingstid än ett år (9). Enligt FASS, särskilt om de används i höga doser och under längre tid (över 1 år) kan protonpumpshämmarbehandling leda till en något ökad risk för höft-, handleds- och kotfrakturer, framför allt hos äldre eller hos patienter med andra kända riskfaktorer. Observationsstudier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den totala risken för frakturer med 10-40 procent.

3. Vitamin B12-brist. Omeprazol, liksom alla syrablockerande läkemedel, kan reducera absorptionen av vitamin B12 (cyanokobalamin) på grund av hypo- eller aklorhydri (10).

4. Hypomagnesemi. Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare såsom omeprazol. Patienterna hade behandlats under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. På grund av ovan nämnda biverkningar bör man överväga behandlingen noga innan man ordinerar långtidsanvändning av protonpumpshämmare (11,12).

5. Cancer. Det finns uppgifter om ökad risk för magcancer och matstrupscancer hos personer som behandlas med protonpumpshämmare (13,14)

Syfte

Syftet var att fastställa hur stor andel av allmänläkares patienter som var ordinerade protonpumpshämmareläkemedel och som hade godkända medicinska indikationer för behandling eller genomgått gastroskopi efter 3-6 månaders protonpumpshämmarebehandling.

Material och metod

Deskriptiv retrospektiv journalstudie. Journaler från allmänläkares patienter granskades under så lång tid det tog för att uppnå 100 patienter som hade förskrivit protonpumpshämmarebehandling enligt patientjournalens läkemedelslista.

Studiepopulation/urval

Jag har granskat journaluppgifter för 426 patienter över 18-års ålder som jag träffade eller hade telefonkontakt med genom mitt arbete som allmänläkare på Tingsryds vårdcentral mellan 1 september 2017 och 1 januari 2018.

Etiska aspekter

Det förekom ingen risk för att patienternas integritet kränktes eftersom studieledare var behandlande läkare för alla patienter vars journaler användes. Patienterna tillfrågades inte om deltagande i studien. Patienter kontaktades ej eller ombads komma på extra kontroller. Min handledare hade aldrig tillgång till individuella patientjournaluppgifter under studiens genomförande. Data från journalen överförde av mig till ett protokoll i en databasfil i Excel. Protokollet saknar nyckel för att kunna identifiera enskild patient i efterhand. Inga patientdata redovisas så att någon patient kan identifieras. Därmed ansåg jag, min handledare och verksamhetschefen på Tingsryds vårdcentral att studien kunde genomföras.

Resultat

Jag har granskat journaldata för 426 patienter varav 100 (23 %) var ordinerade PPI-behandling. Hos 60 av 100 patienter kunde jag inte hitta några indikationer för PPI-behandling i journalen. Varken diagnos i journal eller gastroskopifynd gav förklaring till varför patienten var ordinerad PPI-behandling. 40 av 100 patienter hade sjukdomar eller symtom där man kunde överväga PPI-behandling och 22 av dessa 40 hade genomgått gastroskopi.

Av de 22 gastroskoperade patienter hade sex gastroskopifynd som uppfyllde FASS kriterier för PPI-behandling och tio patienter fortsatte PPI-behandling trots normalt gastroskopifynd.

40 patienter PPI-behandlades med medicinska indikationer. Men om man bara godkänner starka indikationer – gastroesofagal reflux, gastrit, ulcussjukdom, esofagit, Zollinger-Elisson syndrom, eradikering av *Helicobacter pylori* i kombination med lämplig antibiotikaterapi vid behandling av peptiska sår, förebyggande av GI-blödning från ventrikel och duodenum vid samtidig nödvändig NSAID-behandling – kunde man betrakta kronisk PPI-behandling som korrekt i 30 fall av 100.

Diagnoser som blev anledning till PPI-behandling (några pat. hade i några fall två diagnoser):

gastroesofagal reflux – 17 patienter
gastrit – 13 patienter
hiatus bräck – 4 patienter
esofagit – 4 patienter
Barrets esofagus – 2 patienter
GI blodning – 2 patienter
levercirros med varices esophagi – 2 patienter
Mallory Weiss blödning – 1 patient
Status efter operation GISS tumör – 1 patient
gallreflux utan gastrit – 1 patient
prednisolon behandling (mot psoriasisartrit)
kronisk atrofisk gastrit – 1 patient

Av 40 patienter som hade indikation för PPI-behandling enligt journalen hade 42 procent PPI-behandling pga. gastroesofagal reflux, 32 procent hade PPI-behandling pga. gastrit och 20 procent patienter hade PPI-behandling pga. hiatus bräck eller esofagit

Om man utgår från indikationer enligt FASS uppfyllde 28 av 100 patienter med ordinerad PPI-behandling godkända medicinska kriterier.

Gastroskoperade patienter

	Kön och ålder	PPI-behandling	Gastroskopi – datum	Gastroskopi – fynd
1	Kvinna 80	Esomeprazol 20 mg 1x1	Feb 2016 Mars 2017	Barrets esofagus hiatus brack
2	Kvinna 56	Ingen PPI behandling		Barrets esofagus, PAD kemisk (reaktiv) gastrit
3	Kvinna 73	Pantoprazol 20 mg 1x1	Jan 2017	Normalt fynd
4	Man 40	Esomeprazol 40 mg 1x2	Mars 2017	Status efter Mallory Weiss syndrom
5	Man 81	Esomeprazol 20 mg 1x1	Sept 2015	Normalt fynd
6	Man 60	Omeprazol 20 mg v.b.	Mars 2012	Gallreflux utan gastrit
7	Kvinna 62	Omeprazol 20 mg v.b.	Dec 206 feb 2017	Ulceration under utläkning läkt ulceration – normalt fynd
8	Man 52	Omeprazol 20 mg v.b.	April 2007	Reflux, gastrit
9	Man 68	Omeprazol 20 mg v.b.	Mai 2005	Reflux, esofagit
10	man 84	Omeprazol 20 mg v.b.	Juni 2009	Kronisk gastrit
11	Man 82 (avliden maj 2017)	Omeprazol 20 mg 2x1	2015 dec 2016	Duodenal ulcus normalt fynd
12	Man 54	Omeprazol 20 mg v.b.	Aug 2011	Normalt fynd
13	Kvinna 80	Ingen PPI behandling	April 2007	Normalt fynd
14	Man 75	Omeprazol 20 mg 1x1	Feb 2015	Normalt fynd
15	Man 68	Omeprazol 20 mg v.b.	Mai 2005	Normalt fynd
16	Man 76	Omeprazol 20 mg 1x1	Feb 2018	Gastrit och duodenit
17	Kvinna 28	Omeprazol 20 mg v.b.	Juni 2016	Latt cardiainsufficiens
18	Man 39	Omeprazol 20 mg v.b.	Nov 2013	Normalt fynd
19	Kvinna 82	Omeprazol 10 mg 1x1	Juni 2017	Forutom polyper normalt fynd
20	Man 80	Omeprazol 20 mg 1x2	Juni 2009	Reflux, hiatushernia
21	Man 81	Omeprazol 20 mg 1x1	Feb 2017	Ulcus ventriculi
22	Kvinna 53	Omeprazol 20 mg v.b.	April 2018	Normalt fynd

Enligt klinisk praxis ska gastroskopi göras om symtom som föranleder PPI-behandling inte upphör efter 3-6 månader. Av 100 patienter som stod på långvarig PPI-behandling hade bara 22 (22 %) genomgått gastroskopi och 11 patienter hade normalt gastroskopifynd. Trots det avslutade bara en patient PPI-behandling medan 10 patienter fortsatte PPI-behandling trots normal gastroskopi medan 5 patienter hade tveksamma indikationer. Bara 6 patienter hade gastroskopiavvikelser som uppfyllde kriterier för PPI-behandling – reflux, gastrit, kronisk gastrit, ulcussjukdom.

Av 100 patienter som behandlades med PPI kunde jag inte hitta några objektiva medicinska indikationer hos 60 personer.

Ålder och kön hos 60 personer med PPI-behandling utan objektiva medicinska indikationer:

pat upp till 39 år	4 kvinnor
pat mellan 40 och 59 år	12 kvinnor /2 män
pat mellan 60 och 79 år	13 kvinnor /11 män
pat över 80 år	5 kvinnor /13 män

Läkemedel hos 34 kvinnor och 26 män

35 pat	omeprazol 20 mg 1x1
19 pat	omeprazol 20 mg 1 vb
4 pat	pantoprasol 20 mg 1x1
1 pat	omeprazol 40 mg 1x1
1 pat	omeprazol 20 mg 1x2

Omeprazol 20 mg utgjorde 90 % av PPI som användes utan medicinska indikationer.

Diskussion

I denna studie har jag granskat 100 konsekutiva patienter som var ordinerade PPI-behandling enligt läkemedelslista i Cambio Cosmic vid Tingsryds Vårdcentral september 2017 till januari 2018.

Mindre än hälften av dessa 100 patienter hade godkända indikationer för PPI-behandling enligt FASS och en femtedel av 100 patienter hade genomgått gastroskopi. Av de gastroskoperade hade bara drygt var fjärde patient fynd som stämde med indikationer för PPI behandling.

Bara hos 40 % av patienter kunde man hitta acceptabel orsak till PPI-behandling. De vanligaste orsakerna hos dessa patienter var gastroesofagal reflux – 17 patienter, gastrit – 13 patienter, hiatusbräck – 4 patienter, esofagit – 4 patienter.

Trolig orsak till PPI-receptförnyelser var hos 60 procent dyspepsi. Dyspepsi definieras som ökad känslighet i magsäcken och tolvfingertarm utan att man kan hitta någon organisk orsak. Det saknas vetenskapliga bevis för att PPI-behandling gör nytta vid dyspepsi vilket enligt FASS inte heller är godkänd indikation för PPI-behandling.

Slutsats

Man kan konstatera att det förekom hög användning av PPI-preparat utanför indikationer. Detta indicerar att det behövs tydliga behandlingsplaner och uppföljningsrutiner för patienter som står på PPI-läkemedel för att undvika överskrivning av dessa preparat.

Referenser

1. Abrahamsson D. (2014). *Föreskrivning av protonpumpshämmare på Lillåns vårdcentral. Primärvården Region Örebro län.*
2. Fryklund K. (2013). *Omeprazol till vem och varför? En journalstudie på Forums Vårdcentral. Region Stockholm.*
3. Maher T. (2009). *Dyspepsi och protonpumpshämmare i primärvård. En jämförelse mellan 1997 och 2007. FoU-centrum Primärvården och Folktandvården Skaraborg. Stenstorps Vårdcentral. Sahlgrenska Akademin. Göteborg.*
4. Lindahl S. (2002). *Protonpumpsföreskrivningen i Kronobergs län 2002” Fördjupningskurs i farmakoterapi C 20 poäng. Medicinkliniken och FoU-centrum, Växjö.*
5. Lundgren C. (2010). *FAS UT 3: att utvärdera, ifrågasätta och skonsamt avsluta läkemedelsbehandling. Libris ISBN 9789163376375.*
6. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. (2011). Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association. 183: 310 -319.*
7. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. (2010). Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Alimentary pharmacology & therapeutics. 31: 1165 - 1177.*
8. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. (2012) Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *American J of gastroenterology. 107: 1001 -1010.*
9. Lau YT, Ahmed NN. (2012). Fracture risk and bone mineral density reduction associated with proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy. 32:67 -79.*
10. FASS [Internet]. Läkemedelsindustriföreningen. Hämtad från: <http://www.fass.se/> 2019.
11. Scarpignato C., Gatta L., Zullo A., Blandizzi C. (2016) Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases. A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Medicine 14:179.*
12. Heidelbaugh J J, Kim A H, Chang R. Walker P C. (2012). Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Ther Adv Gastroenterol 5:219–232.*

13. Brusselsaers, N., Wahlin, K., Engstrand, L., & Lagergren, J. (2017). Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ open*, 7(10), e017739.
14. Brusselsaers N, Engstrand L, Lagergren J. (2018). Maintenance proton pump inhibition therapy and risk of oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol.* 53:172-177.