

Protonipumpun estäjien käyttö ja käyttöön liittyvät riskit

Perttu Arkkila
HUS, Vatsakeskus
Gastroenterologian klinikka

Sidonnaisuudet

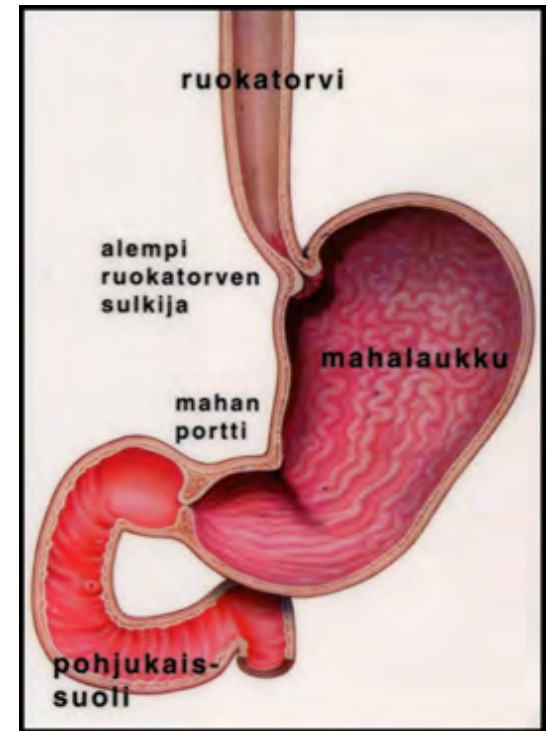
- **Päätoimi**
 - Osastonylilääkäri, HUS, Vatsakeskus, Gastroenterologian klinikka
- **Sivutoimet**
 - Pysyvä asiantuntijalääkäri, Valvira
 - Yksityislääkäri HYKSIN Oy:ssä
- **Tutkimus ja kehitystyö**
 - Tutkijana useissa tieteellisissä hankkeissa HYKS:ssä, mm. ulosteensiirto, IBD, rasvamaksa, AIH
- **Koulutustoiminta**
 - Luentoja eri lääkealan yritysten koulutuksissa (Abbvie, Gilead, MSD, Ratiopharm, Orion Oy, Tillots Pharma)
 - Osallistunut lääkealan yrityksen koulutusten suunnitteluun (Gilead, MSD, Ratiopharm)
- **Luottamustoimet terveydenhuollon alalla**
 - Ei.
- **Toiminta terveydenhuollon ohjaukseen pyrkivissä hankkeissa**
 - Käypä hoitosuositus (NAFLD)
- **Muut sidonnaisuudet**
 - Osakkeenomistaja Orion Oy.

PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT ovat mullistaneet ylävatsavaivojen hoidon

Protonipumpun estäjät ovat ensisijaisia, tehokkaita ja vähän haittavaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä moniin ylävatsavaivoihin, joiden hoitotuloksia ne ovat myös merkittävästi parantaneet. Käytölle on kuitenkin oltava perusteet, ja etenkin pitkäaikaikäytössä on aina punnittava lääkkeestä saatua hyötyä verrattuna mahdollisiin haittavaikutuksiin.

PPI-lääkkeiden pitkäaikaiskäytön indikaatiot

- Maha- ja pohjukaissuolihaavan estohoito
- Refluksiesofagiitin uusiutumisen esto
- Zollinger–Ellisonin oireyhtymän ja muiden hypersekretoristen sairaustilojen hoito
- 'Gastroesofageaalisen refluksisairauden oireenmukainen hoito'



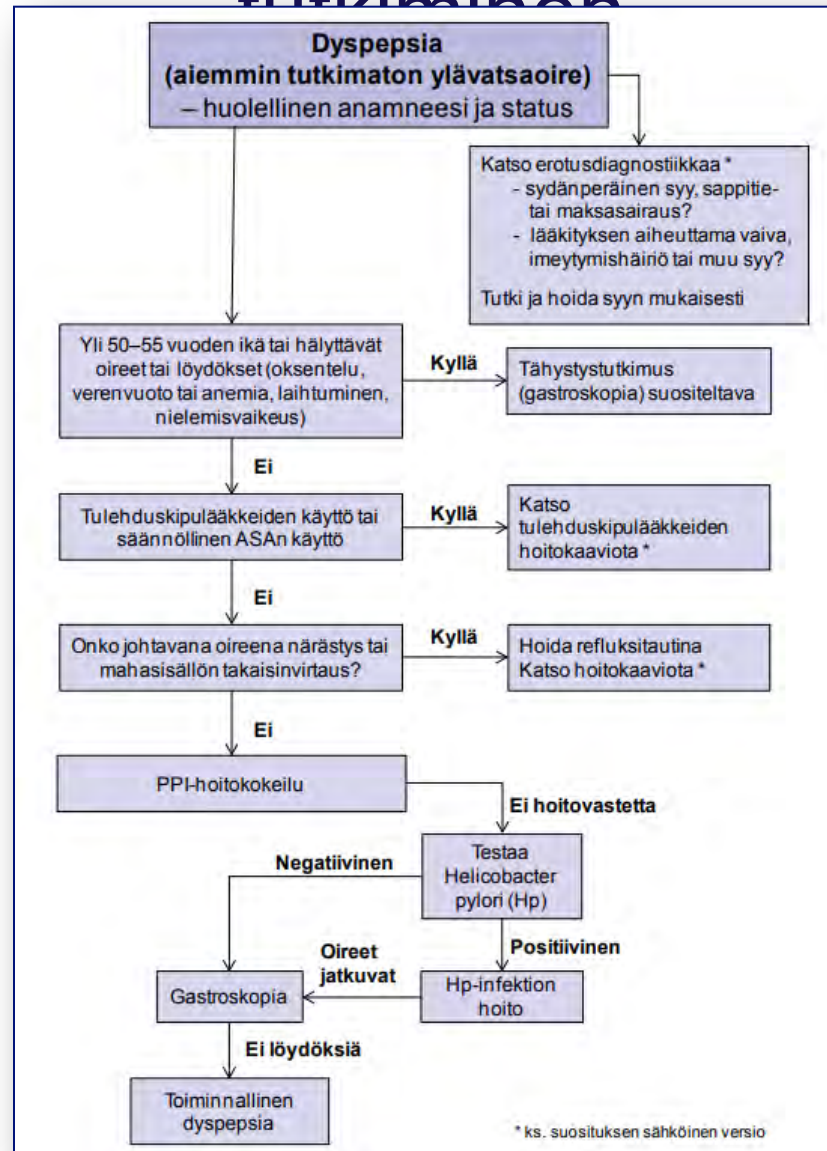
Suositus aikuisten *Helikobakteeri*-infektion hoidosta

Primaarihoito	Uusintahoitto yhden epäonnistuneen hoidon jälkeen
Happopumpun salpaaja, normaali annos ¹ + klaritromysiini 500 mg + amoksisilliini 1 g, kaikki x 2/vrk viikon ajan	Happopumpun salpaaja, normaali annos ¹ x 2 + amoksisilliini 1 g x 2 + levofloksasiini 500 mg x 1/vrk, kaikki 10 vuorokauden ajan
Penisilliiniyliherkille ² : happopumpun salpaaja, normaali annos ¹ x 2 + klaritromysiini 250 mg x 2 + metronidatsoli 400 mg x 3/vrk, viikon ajan	Penisilliiniyliherkillä ² amoksisilliinin voi korvata tetrasykliinillä 500 mg x 4/vrk.
1) omepratsoli 20 mg, esomepratsoli 20 mg, lansopratsoli 30 mg, pantopratsoli 40 mg tai rabepratsoli 20 mg	
2) Epäselvässä tilanteessa testataan penisilliiniyliherkkyys.	

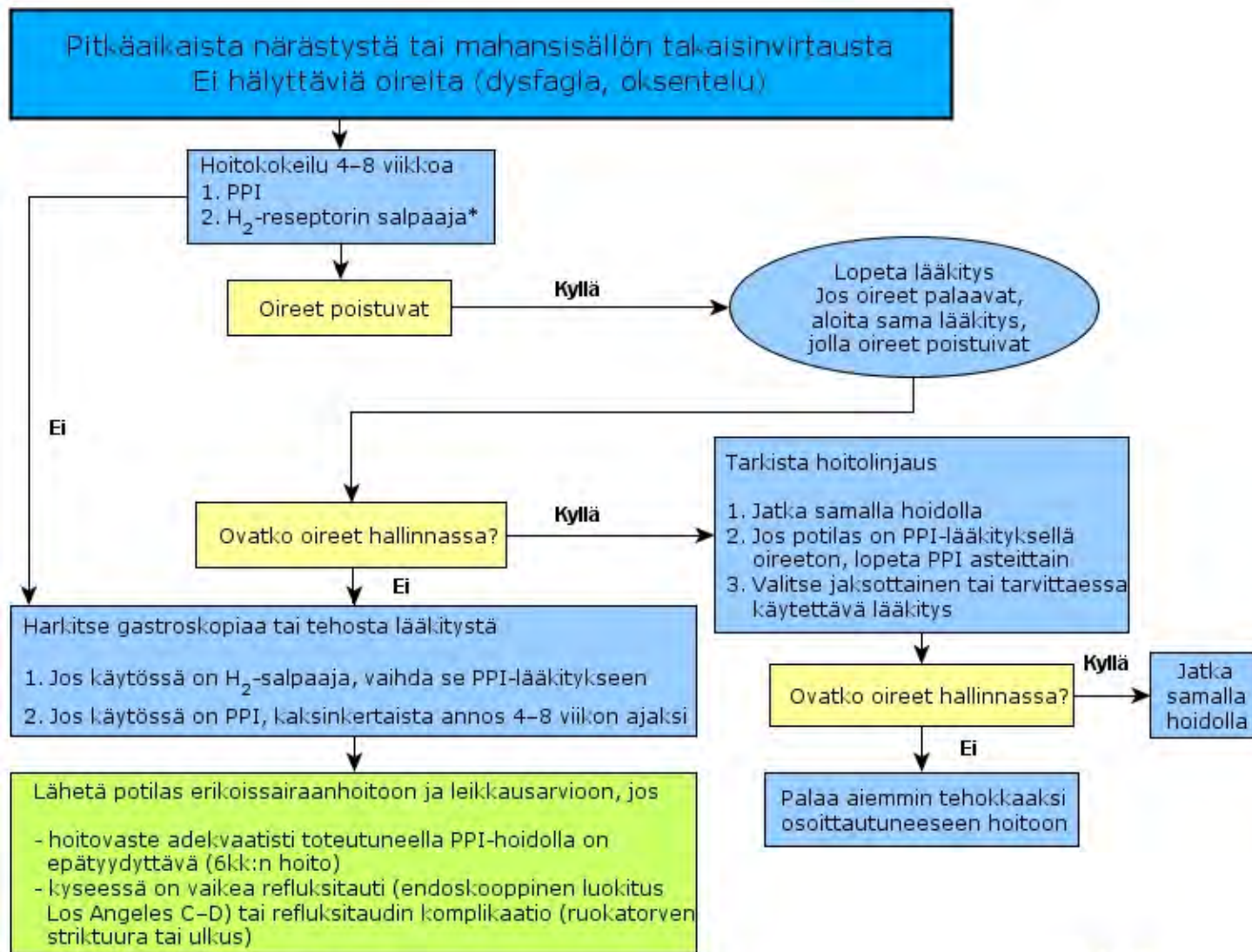


Käypähoitosuositus Ylävatsavaivojen tutkiminen ja hoito. Duodecim 2013.

Ylävatsavaivaisen aikuispotilaan tutkiminen



Refluksitaudin hoitokaavio



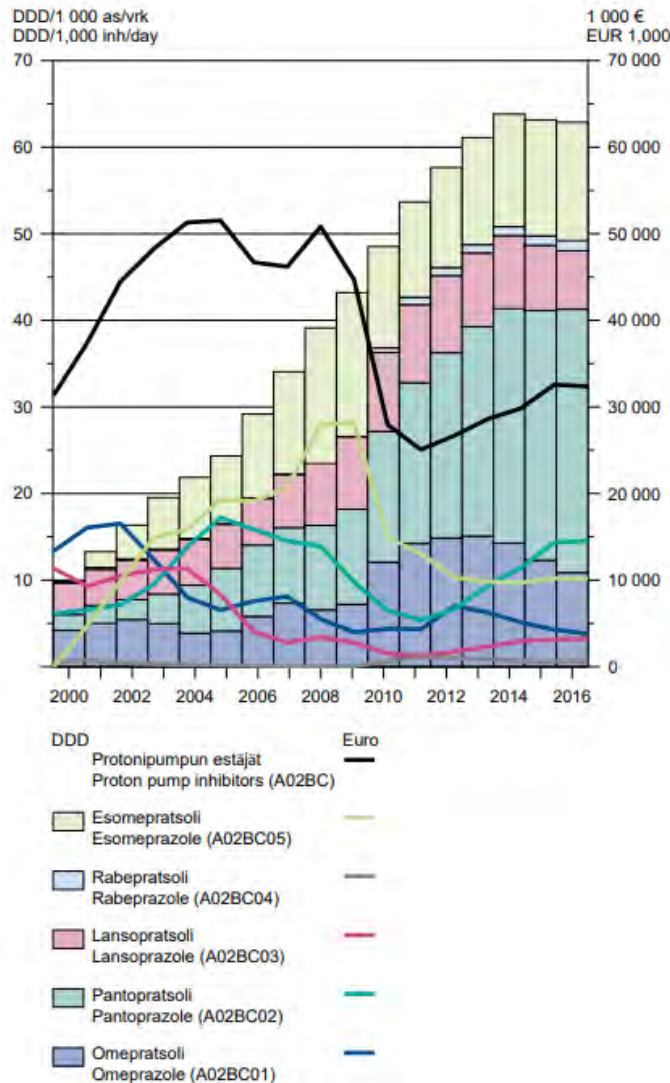
* toissijainen lääkitys, jos PPI ei käy

Suomessa myynnissä olevat protonipumpun estäjät annossuosituksineen

	Dyspepsia tai lievä esofagiitti	Vaikean esofagiitin alkuhuolto tai helikobakteerin häätö	Esofagiitin estohoito	Lasten annos
Esomepratsoli	20–40 mg × 1	40 mg × 1 (20 mg × 2)	20 mg × 1	0,5–1 mg/kg × 1/vrk, enintään 40 mg/vrk
Lansopratsoli	30 mg × 1	30 mg × 1–2	15 mg × 1	15 mg × 1/vrk, tehostetussa hoidossa 15 mg × 2/vrk
Omepratsoli	20–40 mg × 1	40 mg × 1 (20 mg × 2)	10–20 mg × 1	1 mg/kg × 1 vrk, tehostetussa hoidossa × 2/vrk (sic!), enintään 40 mg/vrk
Pantopratsoli	40 mg × 1	40 mg × 1–2	40 mg × 1	
Rabepratsoli	20 mg × 1	20 mg × 1–2	10 mg × 1	

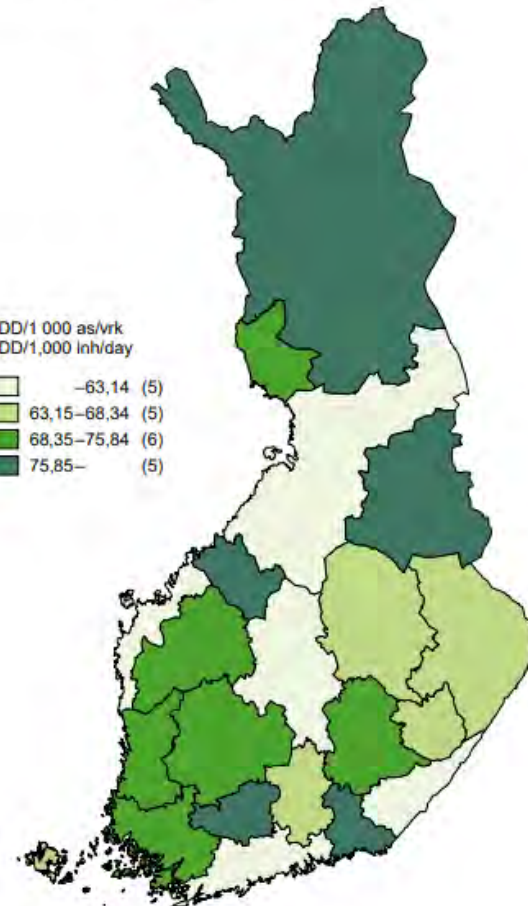
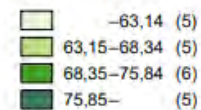
Protonipumpun inhibiittori on on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu vaikuttavaan muotoonsa parietaalisolun erityskanavien happamassa ympäristössä, missä se estää H⁺, K⁺-ATPaasi-entsyymiä eli happopumppua.

Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitettujen valmisteiden kulutus vuosina 2000–2016



Koko maa 67,54 DDD/1 000 as/vrk
Whole country 67.54 DDD/1,000 inh/day

DDD/1 000 as/vrk
DDD/1,000 inh/day



DDD/1000as/vrk ilmoittaa promilleina sen osan väestöstä, joka on käyttänyt päivittäin kyseistä lääkeainetta vuorokausiannoksen verran.

Voiko PPI-lääkettä käyttää jatkuvasti?

- Suolahapon fysiologisia tehtäviä ovat infektiosuojana toimiminen, ruoansulatuksen aktivoiminen ja elimistölle tärkeiden ravinnon komponenttien vapautumisen ja imeytymisen edistäminen.
- **PPI-lääkkeiden keskeiksi haittavaikutusmekanismeiksi on esitetty:**
 - mahalaukun hapottomuutta, siitä aiheutuvaa hypergastrinemiaa
 - bakteerien ylikasvua
 - ravintoaineiden heikentynyttä imeytymistä
- PPI- ja muiden lääkkeiden interaktioriski ja mahan hapottomuuden vaikutus lääkkeiden imeytymiseen.

PPI haittavaikutukset

Mahalaukun hapottomuus ja hypergastrinemia

- PPI → hypergastrinemia → mahalaukun seinämään enterokromafiinin kaltaisten solujen liikakasvua (enterochromaffin-like (ECL) cell hyperplasia).
 - S-gastriini nousee → ei kliinistä merkitystä
- Hypergastrinemia ei lisää colon ca riskiä
- Bakteeriylikasvu mahalaukussa
 - karsinogeenisinä pidetyt nitrosamiininit ↑
 - hapottomuus vähentää nitrosamiinien pitoisuutta
 - PPI ei lisää mahasyöpäriskiä
- PPI ei viivästytä mahasyöpä dg
 - Tutkimukset vs. kliininen kokemus

PPI haittavaikutukset

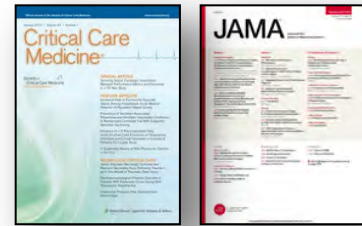
Bakteerien ylikasvu 1



- *Clostridium difficile* infektio ja suoliston alueen infektiot.
 - Lisää riskiä sairastua *C difficile* infekioon ja lisää myös uusiutumiskärsiä (riskisuhde 1.4-4.2) (Linsky 2010).
 - Suoliston bakteeri-infektio riski (1.2-11.7, adjusted relative risk) (Bavishi ja DuPont 2011).
- Turhaa PPI-käyttöä on erityisesti vältettävä niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut *Clostridium difficile*-infektio, tai ovat infektiolle riskiryhmässä esim. laajakirjoisia antibiootteja saavat tai tulehduksellista suolistosairautta sairastavat henkilöt.
- PPI käyttäjiä tulee informoida suolistoinfektion suurentuneesta riskistä.
- Heidän tulee kiinnittää erityistä huomiota asiaan matkoilla alueilla, joissa riski turistiripuliin on suuri.

PPI haittavaikutukset

Bakteerien ylikasvu 2



- Keuhkokuume ja ylähengitystieinfektiot
 - PPI käytön on todettu lisäävän keuhkokuumeen riskiä hengityskonehoidon aikana (Artigas 2001).
 - Normaalin suun- ja nielun bakteeriflooran on heillä todettu muuttuvan Gram-negatiiviseksi flooraksi, jonka katsotaan altistavan alempien hengitysteiden infektiolle.
 - Sairaalan ulkopuolella saatujen keuhkokuumeiden esiintymisen on myös todettu olevan yhteydessä PPI-käyttöön (Laheij ym. 2004).

Artigas ym. Cri Care Med 2001; 29: 304–9.
Laheij ym JAMA 2004; 292: 1955–60.

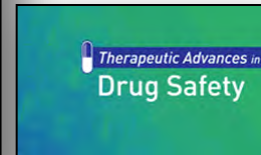
PPI haittavaikutukset

Ravintoaineiden heikentynyt imeytyminen

- B12-vitamiini
- Kalkki
- C-vitamiini
- Rauta
- Magnesium



PPI ja B12-vitamiini

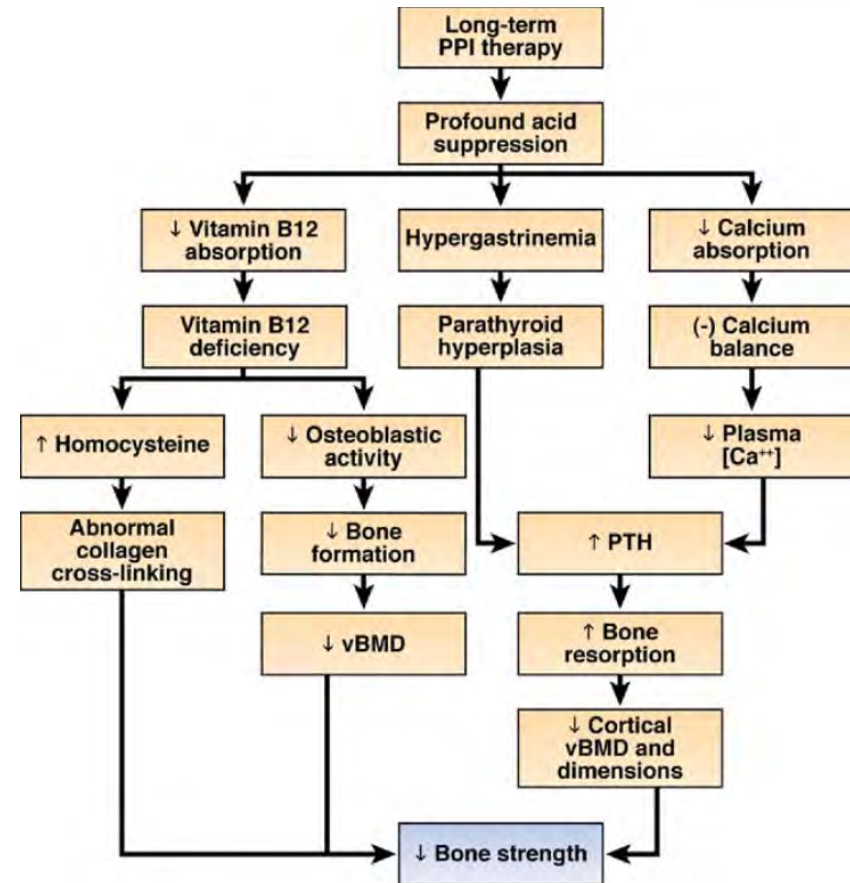


- B12-vitamiinipitoisuuden mittaamista suositellaan niillä pitkäaikaista PPI-hoitoa saavilla, etenkin iäkkäillä henkilöillä, joiden ravitsemustila on normaali huonompi, tai joilla voidaan olettaa olevan matala B12 jo PPI hoidon aloitusvaiheessa (Ito ja Jensen 2010).
- Lisäksi säännöllistä B12-vitamiinipitoisuuden mittaamista suositellaan elinikäistä PPI-hoitoa saavilla erityisryhmillä esim. Zollinger-Ellison syndroomaa sairastavilla.
- Rutiininomaiseen B12- vitamiinin määrittämiseen kaikilla PPI käyttäjillä ei kuitenkaan katsota olevan tällä hetkellä perusteita (Heidelbaugh ym. 2013).

Ito ja Jensen. Curr Gastroenterol Rep. 2010 Dec;12(6):448-57.
Heidelbaugh ym. Ther Adv Drug Saf. 2013 Jun;4(3):125-33.

Kalkki ja osteoporoosi

- Mahahapolla on tärkeä rooli ravinnon kalsiumsuolojen muuttumisessa liukenevaan eli ionisoituneeseen muotoon.
 - Esim. osteoporoosin estossa ja hoidossa käytetty kalsiumkarbonaatti muuttuu mahahapon vaikutuksesta liukenevaksi kalsiumkloridiksi.
- PPI hyötyä tulee erityisesti punnita aloitettaessa lääkettä hauraille vanhuspotilaille, jotka valmiiksi kärsivät imeytymishäiriöstä.
- Vaikka lisätutkimuksia PPI liittyvän kalkin imeytymishäiriön vaikutuksesta esimerkiksi luunmurtuma tai osteoporoosiriskiin kaivataan, asia on jo nyt huomioitava lääkettä määrätessä.
 - PPI käyttö voi suurentaa murtumien kokonaisriskiä jopa 10–44%.
 - PPI aiheuttama lisääntynyt luunmurtumariski edellyttää yhtä muuta riskitekijää murtumille.



C-vitamiini



- PPI pienentää C-vitamiinin ja erityisesti sen antioksidanttina toimivan L-askorbiinihapon pitoisuutta (McColl 2009).
- *Helikobakteeri*-infektio PPI-käyttäjillä todennäköisesti entisestään pienentää C-vitamiinipitoisuutta.
- Rutiininomaista C-vitamiinilisää ei kuitenkaan katsota tarpeelliseksi PPI hoidon aikana (Heidelbaugh 2013).



McColl KEL. Am J Gastroenterol 2009;104:S5–9.
Heidelbaugh ym. Ther Adv Drug Saf. 2013 Jun;4(3):125-33.

Rauta



- Mahalaukun happamuuden on ajateltu lisäävän mineraalien vapautumista ravinnosta.
 - A-Fe ja S-Ferrit on seurattu pitkäkestoisen omepratsolihoidon aikana (6-48 kuukautta)
 - 2/34 potilaalla todettiin laskua S-Fe ja 3/34 laskua S-Ferrit (Koop 1992).
 - Heilläkin laskun syynä pidettiin ensisijaisesti taustalla olevaa sairautta esim. mahahaavaa kuin PPI-lääkitystä.
- Raudan imeytymisen huononemisen kliininen merkitys on tällä hetkellä avoin, eikä tarvetta esimerkiksi rutiininomaiseen verenkuvan tai rautaparametrien seurantaan PPI-hoidon aikana ole.



Magnesium

- Pitkäaikaiseen PPI-käyttöön (lääkeluokkavaikutus) on todettu liittyvän huonontuneen magnesiumin imeytymisen seurauksena hypomagnesemiaa
- Yleensä magnesiumin puute ilmaantuu vasta vuosien PPI-käytön jälkeen, mutta sitä on todettu jo kahden viikon PPI käytön jälkeen (Hess ym 2012)
- P-Mg mittaamista tulisi harkita ennen pitkäkestoisen PPI-lääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. diureetit tai kalsineuriinin estäjät).

Magnesium Rich Foods



Hess MW ym. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Sep
405-13

PPI vaikutus iäkkäiden ihmisten kuolleisuuteen ja omatoimisuuteen

- Kotimaisen tutkimuksen perusteella 22% pitkäaikaisessa laitoshoidossa olevista asukkaista käyttää PPI-lääkitystä (Teramura-Grönblad ym. 2010).
 - Italialaisen tutkimuksen perusteella jopa neljäsosa PPI saavista laitoshoidossa olevista potilaista käyttää lääkitystä ilman dokumentoitua indikaatiota lääkkeen käytölle (Corsonello ym. 2014).
- PPI on yhteydessä laitoshoidossa olevien ikääntyneiden ihmisten kuolleisuuteen (n=1389) (Teramura-Grönblad ym. 2012).
 - Kuolleisuus oli PPI käyttäjillä lisääntynyt sekä pitkäaikaisessa laitoshoidossa (HR, 1.36; 95% CI 1.04-1.77) että akuutissa geriatrisessa hoidossa (HR, 1.90; 95% CI 1.23-2.94) olevilla potilailla vaikka keskeiset muut kuolleisuuteen vaikuttavat tekijät oli tilastollisesti kontrolloitu mm. ikä, muut sairaudet, SSRI-käyttö jne.).
- PPI-käyttö näyttää myös huonontavan ikäihmisten omatoimisuutta.
 - Sairaalahoidosta laitoshoitoon siirtyneiden henkilöiden (n=401) omatoimisuutta mitattiin perustoimintoja mittaavalla bADL indeksillä (basic activities in daily living, bADL) ja omatoimisuuden todettiin laskevan PPI käyttäjillä vuoden seurannassa (OR 1.75, 95% CI 1.17–2.60) muita potilailla enemmän (Corsonello ym. 2014).



Teramura-Grönblad M ym. Scand J Prim Health Care. 2010 Sep;28(3):154-9.
Teramura-Grönblad M ym. J Am Med Dir Assoc. 2012 Jun;13(5):488.e9-13.
Corsonello A. ym. J Am Geriatr Soc. 2014 Jun;62(6):1110-5.

Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia

A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis



Willy Gomm, PhD; Klaus von Holt, MD, PhD; Friederike Thomé, MSc; Karl Broich, MD; Wolfgang Maier, MD;
Anne Fink, MSc; Gabriele Doblhammer, PhD; Britta Haenisch, PhD

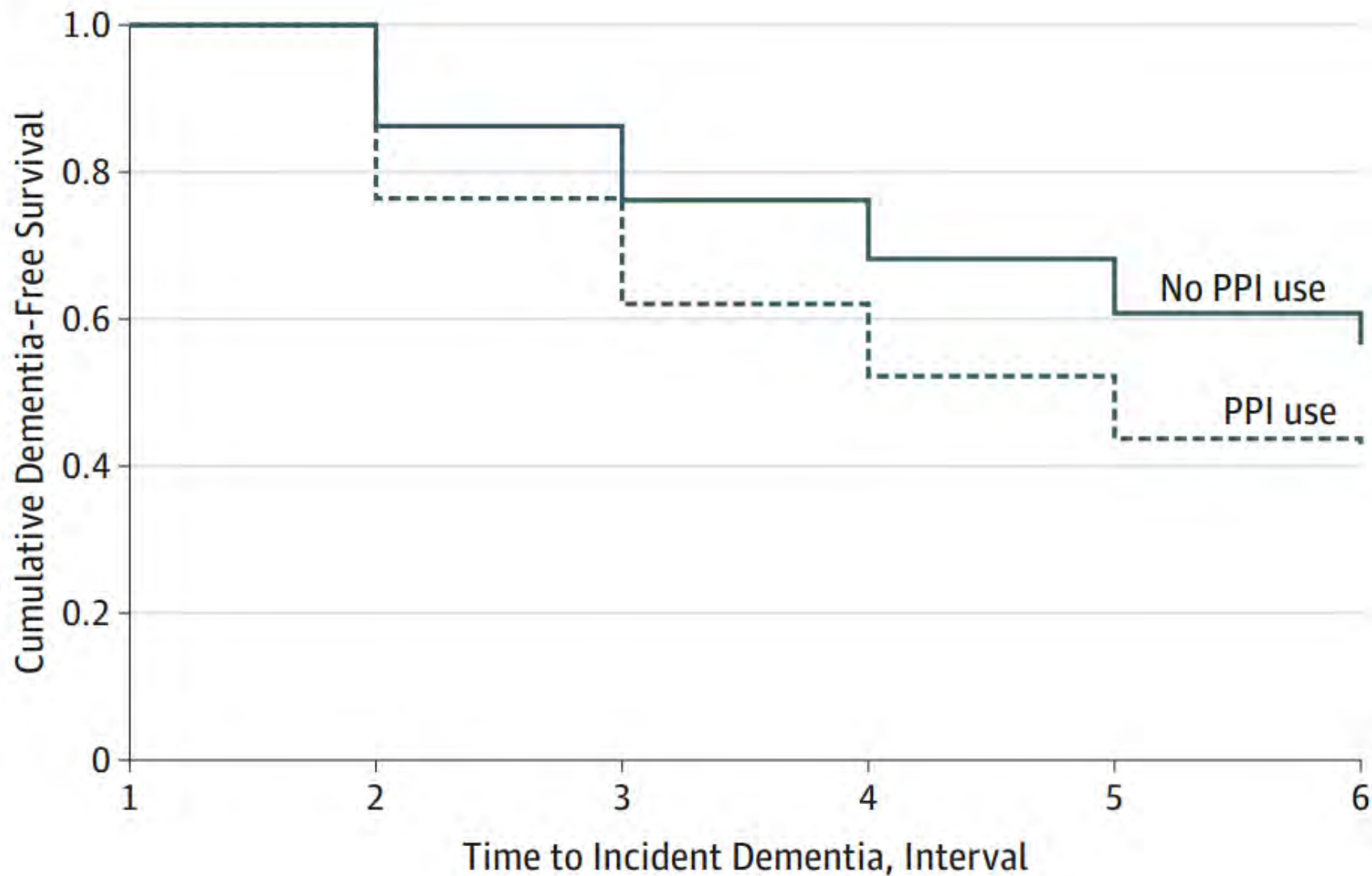
- Kohorttitutkimus Saksasta
 - V 2004-2011 Allgemeine Ortskrankenkassen (AOK)-rekisteristä tiedot.
 - International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems,
 - Lääkemääräykset
 - 73 679 ≥ 75 -vuotiasta, joilla ei ollut dementiaa seurantajakson alussa.
 - Pysyvä PPI lääkemääräys $n = 2950$; keskim. [SD] ikä, 83.8 [5.4] vuotta; 77.9% naisia.

PPI käyttö vs. ei käyttö

Table 1. Characteristics of Proton Pump Inhibitor (PPI) Users and Nonusers for Cox Regression With Time-Dependent Covariates

Characteristic	Incident Dementia, ^a No. (%)		P Value ^b
	No PPI Use	PPI Use	
PPI use ^c	70 729 (96.0)	2950 (4.0)	
Age, ^d mean (SD), y	83.0 (5.6)	83.8 (5.4)	<.001
Female sex	52 042 (73.6)	2298 (77.9)	<.001
Depression	9849 (13.9)	592 (20.1)	<.001
Diabetes	23 063 (32.6)	979 (33.2)	.51
Stroke	2661 (3.8)	151 (5.1)	<.001
Ischemic heart disease	26 739 (37.8)	1286 (43.6)	<.001
Polypharmacy ^e	37 565 (53.1)	2316 (78.5)	<.001

Figure 2. Dementia-Free Survival by Use of Proton Pump Inhibitors (PPIs)



Riski eri ikäryhmissä

Table 3. Data on Risk of Incident Dementia by PPI Use, Age-Group Analysis

Risk Factor	Risk of Incident Dementia					
	75-79 y		80-84 y		≥85 y	
	HR (95% CI)	P Value	HR (95% CI)	P Value	HR (95% CI)	P Value
PPI use calculated ^a						
With potential confounding factors	1.69 (1.49-1.92)	<.001	1.49 (1.35-1.66)	<.001	1.32 (1.22-1.43)	<.001
Without potential confounding factors	2.01 (1.78-2.28)	<.001	1.68 (1.51-1.86)	<.001	1.35 (1.25-1.46)	<.001
Age ^b	1.128 (1.109-1.148)	<.001	1.092 (1.076-1.107)	<.001	1.045 (1.040-1.051)	<.001
Sex ^c	1.10 (1.04-1.16)	<.001	1.15 (1.09-1.21)	<.001	1.16 (1.11-1.22)	<.001
Depression	1.44 (1.34-1.54)	<.001	1.35 (1.27-1.43)	<.001	1.15 (1.09-1.21)	<.001
Diabetes	1.16 (1.10-1.22)	<.001	1.04 (0.99-1.08)	.15	0.99 (0.95-1.03)	.45
Stroke	1.78 (1.59-2.00)	<.001	1.37 (1.23-1.54)	<.001	1.15 (1.04-1.27)	.01
Ischemic heart disease	0.94 (0.89-0.99)	.02	0.96 (0.92-1.00)	.07	0.90 (0.87-0.93)	<.001
Polypharmacy ^d	1.27 (1.21-1.34)	<.001	1.21 (1.15-1.26)	<.001	1.05 (1.02-1.09)	.003

Abbreviations: HR, hazard ratio; PPI, proton pump inhibitor.

^c Male sex as reference.

^a Use of PPI before the diagnosis of dementia.

^d Defined as the administration of 5 or more drugs.

^b At the beginning of the study in 2004.

[Gomm et al. JAMA Neurol.](#) 2016 Feb 15. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4791.

Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;265(5):419-428.



Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease

Pradeep Arora^{1,2*}, Anu Gupta¹, Mojgan Golzy³, Nilang Patel⁴, Randolph L. Carter³, Kabir Jalal³ and James W. Lohr^{1,2}

BMC
Nephrology



- 19,311/76,462 kehitti CKD ja näistä 24.4 % käytti PPI:ia.
- Seuranta 2001-2008, avohoitopotilaita.
- 11,758 kuoli.
- Riski CKD (OR 1.10 95 % CI 1.05–1.16) ja kuolemaan (OR 1.76, 95 % CI 1.67–1.84) PPI käyttäjillä vs ei PPI.

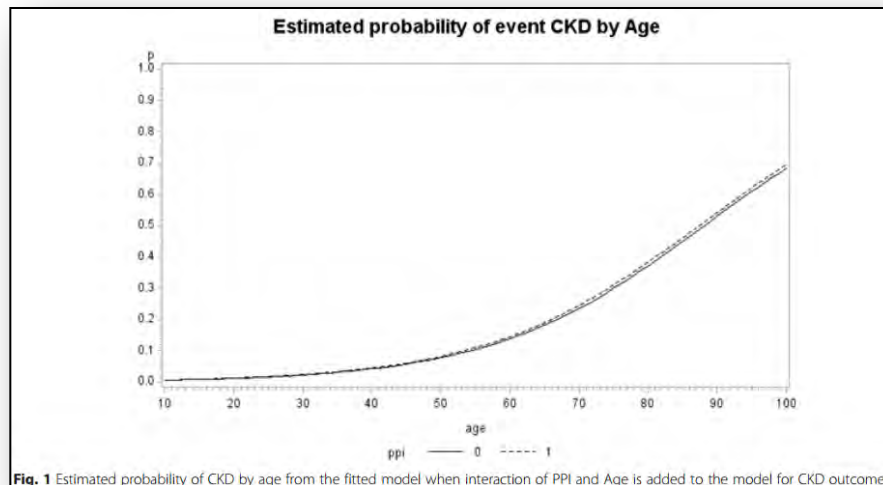


Fig. 1 Estimated probability of CKD by age from the fitted model when interaction of PPI and Age is added to the model for CKD outcome.

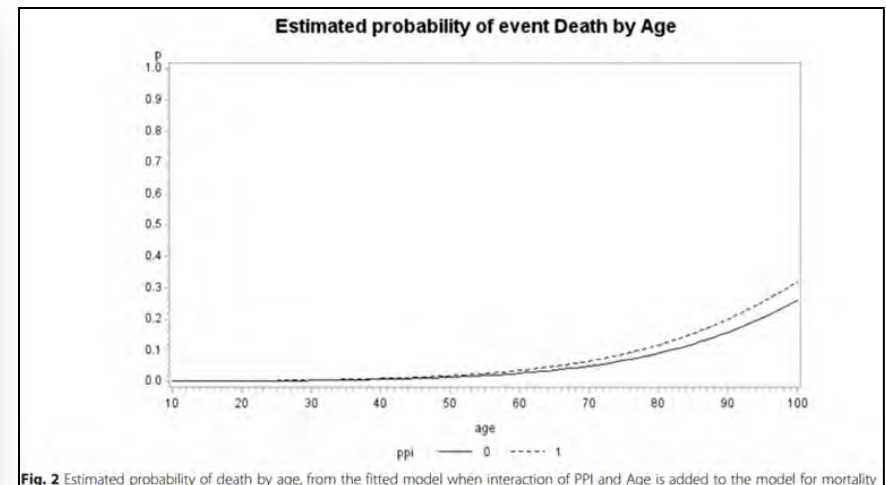


Fig. 2 Estimated probability of death by age, from the fitted model when interaction of PPI and Age is added to the model for mortality.

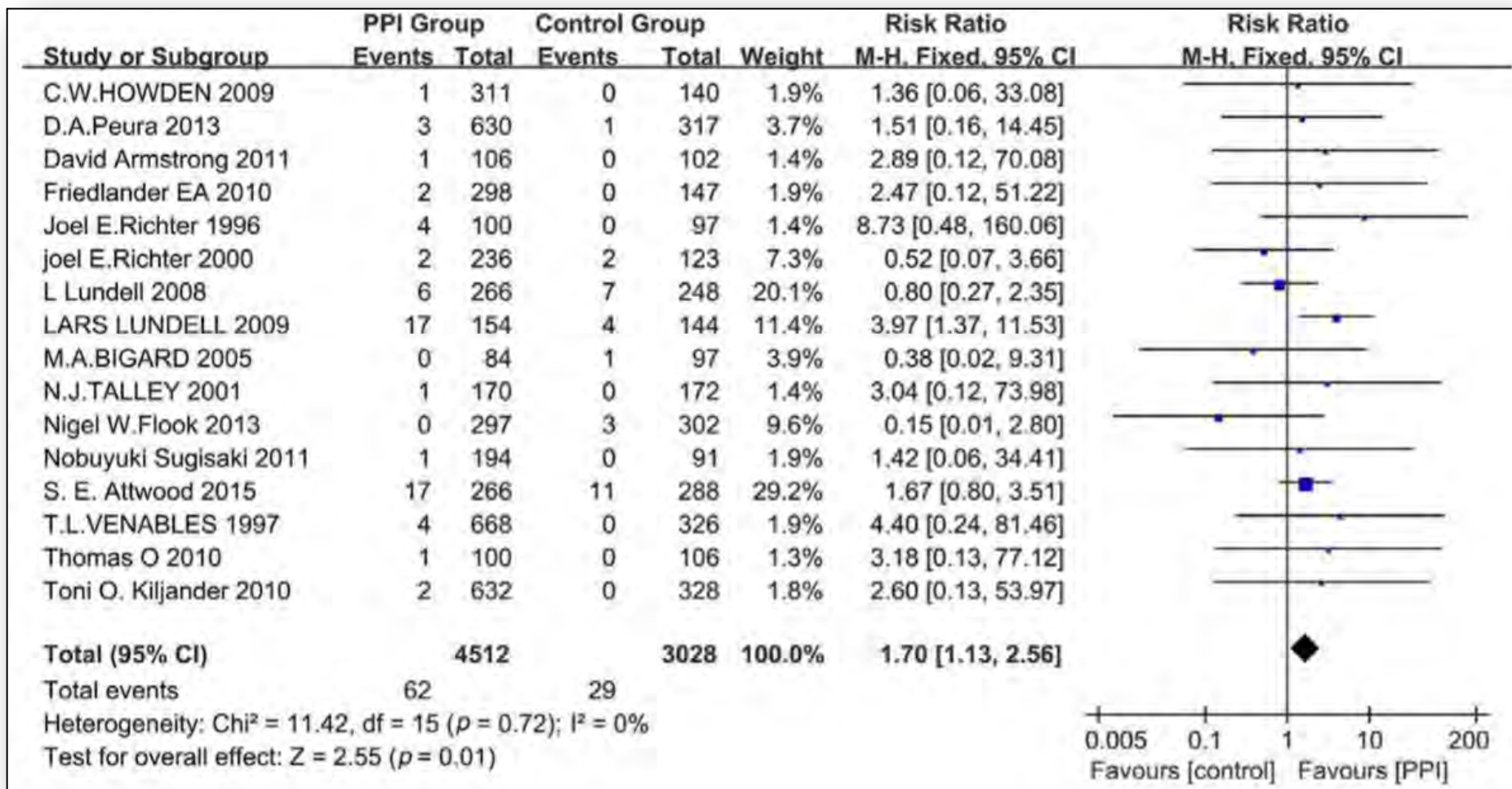
Proton pump inhibitor monotherapy and the risk of cardiovascular events in patients with gastro-esophageal reflux disease: a meta-analysis

S. Sun¹ | Z. Cui² | M. Zhou¹ | R. Li¹ | H. Li¹ | S. Zhang¹ | Y. Ba¹ | G. Cheng¹

Key Points

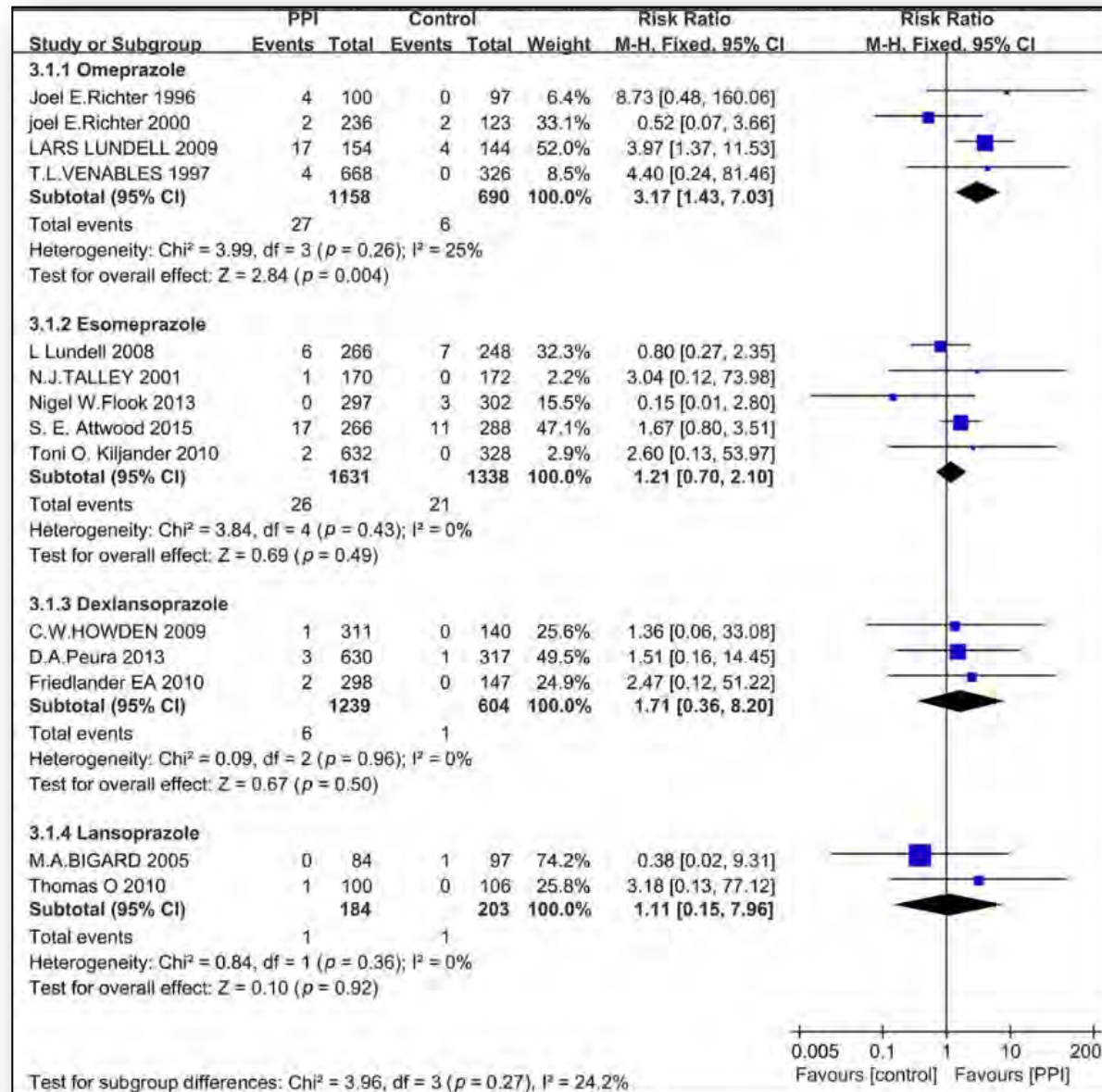
- Recently, a small number of studies have suggested that PPIs might not be as safe as we think.
- In the light of the results of our meta-analysis, PPI monotherapy can be a risk factor for cardiovascular adverse events in patients with GERD, and omeprazole could significantly increase the risk of cardiovascular events.
- Thus, we believe that doctors should be advised to carefully consider the use of PPIs in clinical situations, and try to choose the best treatment option for each patient..

PPI kardiovaskulaarihaitat



PPI lisää plasman asymmetristä dimetyyliarginiini pitoisuutta ja vähentää NO² tasoa.

Eri PPI lääkkeet



PPI ja Klopidooreeli

- Prospektiivisessa tutkimuksessa (TRITONTIMI) 13 608 akuuttia sepelvaltimotautipotilasta satunnaistettiin saamaan joko prasugreeliä tai klopidooreeliä.
- Heistä 4 529 (33 %) käytti PPI:ia satunnaistamisen aikaan, mutta se ei vaikuttanut kliiniseen ennusteeseen kummassakaan ryhmässä.
- **PPI-lääkityksen perusteita klopidooreelihoiton aikana on arvioitava tarkkaan erityisesti silloin, kun klopidooreelin verihiutaleiden paakkuuntumista estävällä vaikutuksella on suuri merkitys potilaan ennusteelle.**
- CYP2C19-geenitesti (hinta noin 100 euroa).
- Geenitestiä voidaan harkita erityistilanteissa, esimerkiksi jos potilas välttämättä tarvitsee protonipumpun estäjälääkitystä, mutta klopidooreelin tehon on varmasti riitettävä estämään valtimotapahtumia sepelvaltimoiden verkkoputkihoidon jälkeen.

O'Donoghue ML, et al. Lancet 2009;374:989–97. 43.
Hilli J, et al. Fundam Clin Pharmacol 2007;21:379–86.
Hariharan S, et al. J Clin Pharmacol 2014;54:884–8.

Oireilu PPI lääkityksen lopettamisen jälkeen



- PPI lopettaminen 2 kk käytön jälkeen aiheuttaa normaalia runsaampaa hapon erittymistä (rebound acid hypersecretion, RAHS).
 - Jopa kolmasosa potilaista jatkaa protonipumpun estäjälääkityksen käyttöä, vaikka lääkkeen alkuperäinen käyttö- aihe ei edellyttäisikään pysyvää ylläpitohoitoa .
 - Happoperäiset oireet ilmaantuvat kahden viikon kuluessa lääkityksen lopettamisesta.
 - Ongelmalliseksi asian tekee se, että liiallinen haponeritys jatkuu todennäköisesti pitkään, ainakin yli kolme viikkoa.
 - Toistaiseksi ei pystytä antamaan tutkimuksiin perustuvaa suositusta siitä, kuinka hitaasti pitkäkestoinen protonipumpun estäjälääkitys kannattaa lopettaa.
- **Pitkään jatkunut lääkitys kannattaa todennäköisesti lopettaa viikkojen kuluessa ensin annosta puolittaen ja sitten vielä annosväliä vähitellen pidentäen.**
- Potilasta kannattaa informoida oireiden mahdollisesta lisääntymisestä rebound-ilmiön takia.

Reimer C et al. Gastroenterology 2009;137:80–7.

Van Soest EM, et al. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:377–85.

Bjornsson E, et al. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:945–54.

PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT ovat mullistaneet ylävatsavaivojen hoidon

Protonipumpun estäjät ovat ensisijaisia, tehokkaita ja vähän haittavaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä moniin ylävatsavaivoihin, joiden hoitotuloksia ne ovat myös merkittävästi parantaneet. Käytölle on kuitenkin oltava perusteet, ja etenkin pitkäaikaiskäytössä on aina punnittava lääkkeestä saatua hyötyä verrattuna mahdollisiin haittavaikutuksiin.