



# PPI- minska den onödiga användningen

Läkemedelskommittén  
Terapigrupp Mage-Tarm  
Karin Andersson leg Apotekare

Våren 2017



## Innehåll

Inledning.....	3
Bakgrund - PPI-användning i Blekinge.....	3
Varför är användningen av PPI så stor?.....	4
Troliga orsaker till den omfattande användningen av PPI.....	4
Om Protonpumpshämmare (PPI) .....	4
Vad är protonpumpshämmare och hur fungerar de? .....	4
När ska PPI användas? .....	4
När ska PPI inte användas? .....	5
Vilka är riskfaktorerna för magsårsblödning? .....	5
Allvarliga men sällsynta risker.....	5
Frakturer.....	6
<i>Clostridium difficile</i> - infektioner.....	6
Pneumoni.....	7
Hypomagnesemi .....	7
Njurpåverkan.....	8
Andra risker som uppmärksammats i samband med PPI .....	9
Om studierna.....	9
Interaktioner.....	9
Reboundfenomen.....	9
Nedtrappning av PPI .....	10
Nedtrappningsschema PPI (oavsett styrka) .....	10
Livsstilsförändringar kan hjälpa.....	10
Att tänka på med PPI .....	11
Källförteckning .....	12
Bilaga 1; Interaktioner protonpumpshämmare .....	15
Bilaga 2; Interaktioner protonpumpshämmare specialtläkemedel .....	16

## Inledning

Användningen av protonpumpshämmare (PPI) i Blekinge har under många år varit högst i landet och har fortsatt att öka. Exempel på protonpumpshämmare är omeprazol, esomeprazol, lansoprazol och pantoprazol. Det stora användandet av PPI i Blekinge kan sannolikt förklaras med förskrivning och användning utanför godkänd indikation samt bristande uppföljning av insatt medicinering.

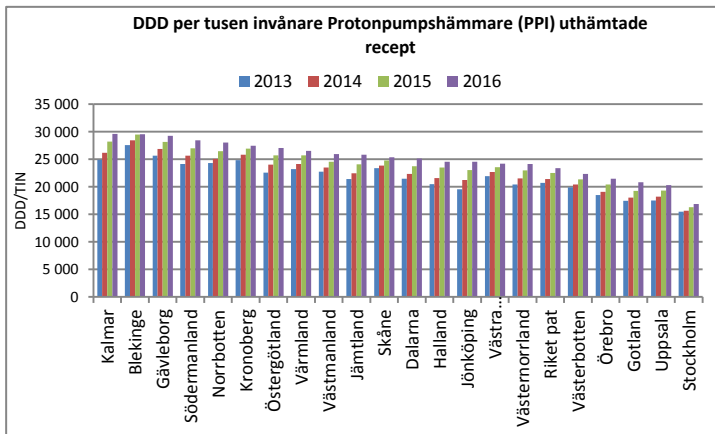
PPI har senaste tiden förknippats med allvarliga men sällsynta biverkningar, interaktioner och s.k. reboundfenomen vid utsättning.

Vi behöver tillsammans arbeta för att minska den onödiga användningen av PPI.

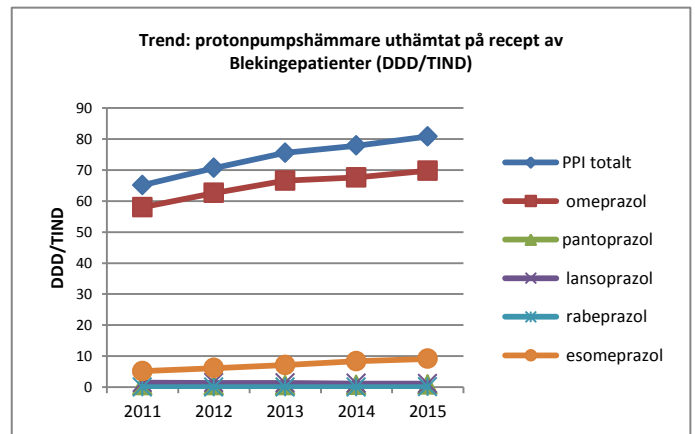
Läkemedelskommittén tillsammans med Terapigrupp Mage-Tarm har tagit fram följande information som stöd och vägledning i detta arbete.

## Bakgrund - PPI-användning i Blekinge

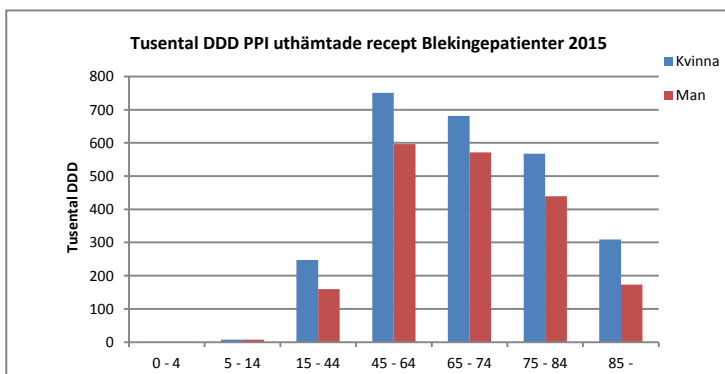
Användningen av PPI i Blekinge har under många år varit högst i landet och har fortsatt att öka. Användningen har dock under 2016 avstannat och Blekinge står nu för den näst högsta användningen i riket sett till uthämtade recept. Ökningen har setts både för PPI förskrivet på recept och försäljning receptfritt, men förskrivning av PPI, främst omeprazol, står för den största delen (~90 %).



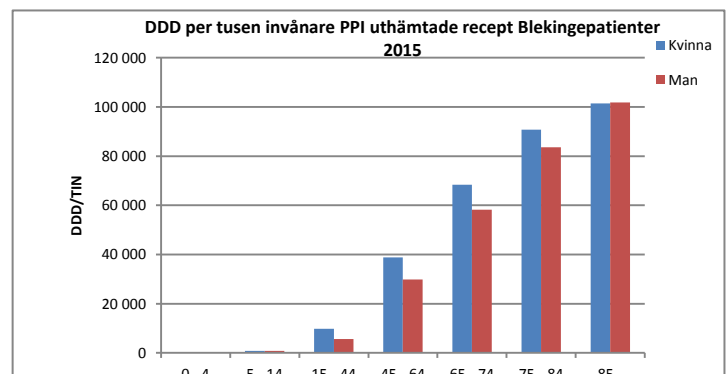
Figur 1: Definierad dygnsdos (DDD) uthämtade recept per tusen invånare per landsting och år. Blekinge landsting har länge legat högst i förskrivningen men har under 2016 avstannat och har den näst högsta användningen av PPI i riket. Källa: eHälsomyndigheten Insikt



Figur 1: Trend protonpumpshämmare DDD per tusen invånare och dag, uthämtade recept av Blekinge patienter år 2011-2015. Omeprazol är den PPI som står för största volymen DDD på uthämtade recept. Källa: eHälsomyndigheten Insikt



Figur 3: Tusental DDD PPI uthämtade recept av blekinge-patienter 2015 per kön och ålder. Åldersgruppen 45-64 år har högsta andelen uthämtade recept av PPI, angivet i tusental DDD. Källa: eHälsomyndigheten Insikt



Figur 4: DDD per tusen invånare PPI på uthämtade recept 2015 per kön och ålder. 85 år och äldre står för högsta DDD/TIN av PPI i Blekinge. Kan förklaras av att andelen användare är högre eller doserna i denna åldersgrupp är högre. Källa: eHälsomyndigheten Insikt

45-64 åringarna i Blekinge står för den största användningen av PPI sett till volym (DDD =

definierade dygnsdoser) medan de äldre patienterna, 85 år och äldre, använder störst mängd PPI i relation till antalet individer (DDD/TIN- definierade dygnsdoser per tusen invånare). Detta kan förklaras med en högre andel användare eller högre doser i denna åldergrupp. Den största ökningen står Blekinge-patienterna i åldrarna 15- 44 år för. Hos kvinnorna i Blekinge är användningen 35 % högre än för män.

(eHälsomyndigheten Insikt)

## Varför är användningen av PPI så stor?

En sannolikt omfattande överanvändning (30-70 %) av PPI har noterats i flera studier, huvuddelen relaterad till indikationerna ulcusprofylax och funktionell dyspepsi. Graden av överanvändning har definierats som frånvaro av följsamhet till etablerade indikationer för användning av PPI eller utifrån möjligheten att kunna avsluta långvarig PPI-behandling hos en avsevärd del av patientgruppen (Backman *et al* 2013).

### Troliga orsaker till den omfattande användningen av PPI

- Effektiva läkemedel vid rätt användning (SBU 2007 och SBU 2011)
- PPI anses ofarligt, de flesta patienter får inga biverkningar (Katz 2010)
- Användning vid ej godkända indikationer, framför allt funktionell dyspepsi (Grady och Redberg 2010, Katz, 2010).
- Behandlingen omprövas för sällan vid läkemedelsgenomgång, man har redan satt ut så många andra läkemedel.
- Patienter kan uppleva ökade besvär vid utsättning, s.k. reboundeffekt (Lundgren 2010)
- Farhågor att patienten får ulcus av annan behandling (t.ex. kortikosteroider och NSAID)
- PPI är inga dyra läkemedel

## Om Protonpumpshämmare (PPI)

### Vad är protonpumpshämmare och hur fungerar de?

Protonpumpshämmare (PPI) hämmar enzymet H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPas som reglerar den basala och stimulerande magsyrasekretionen i parietalcellerna. PPI hämmar det sista steget i syraproduktionen, vilket bidrar till ett ökat pH i magsäcken. Redan inom några dagars behandling erhålls minskning av surhetsgraden och maximal effekt uppnås inom 4-5 dagar (SPC- omeprazol). Exempel på protonpumpshämmare är omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol och rabeprazol

### När ska PPI användas?

PPI är effektiva läkemedel när de används på rätt indikation, men har tveksam effekt eller ingen effekt vid andra indikationer.

Godkända indikationer för PPI är:

- Behandling och recidivförebyggande vid duodenalsår och ventrikelsår
- Eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) i kombination med lämplig antibiotikaterapi vid behandling av peptiska sår
- Profylaktisk behandling mot NSAID relaterade ventrikel- och duodenalsår vid långvarig NSAID-behandling hos riskpatienter
- Långtidsbehandling av refluxesofagit
- Symtomatisk behandling av halsbränna och sura uppstötningar vid gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)
- Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

(Claes Lundgren 2010, SPC- omeprazol)

### När ska PPI inte användas?

- Vid funktionell dyspepsi
- Som profylax vid behandling med enbart:
  - kortikosteroider till icke riskpatienter (Narum *et al* 2014, Sll 160405)
  - NSAID/ASA till icke riskpatienter (Claes Lundgren, 2010, Sll 130815)

Vid besvär som inte är syrarelaterade t ex som många symtom vid IBS eller funktionell dyspepsi är effekten av PPI tveksam. Därför rekommenderas inte syrahämmande läkemedel vid besvär där refluxbesvär inte förekommer. En provbehandling vid dessa fall ökar risken för att patienten fastnar i en långtidsbehandling med PPI pga. reboundbesvär som ofta uppstår efter avslutad behandling med PPI (Claes Lundgren 2010, Sll 150119).

### Vilka är riskfaktorerna för magsårsblödning?

Etablerade riskfaktorer:

- Tidigare magsårssjukdom med eller utan blödning
- Användning av NSAID
- Användning av ASA (även i lågdos)
- Infektion med *H. Pylori*
- Hög ålder, men ej enbart

Faktorer som är förenade med ökad risk för GI-blödning, men osäkert om de orsakar magsåret:

- Antikoagulantia
- Andra trombocythämmare än lågdos ASA
- Kortikosteroider
- Co morbiditet (särskilt hjärt-kärlsjukdom)

Omdiskuterade eller nyligen föreslagna riskfaktorer:

- Rökning
- Alkohol
- SSRI
- Spironolakton
- Paracetamol i hög daglig dos (>2g)

Antikoagulantia, kortikosteroider och SSRI i kombination med andra riskläkemedel eller till riskpatienter kan öka risken för magsårsblödning. Även rökning och riskbruk av alkohol kan vara riskfaktorer för magsår.

(SBU 2011, LB 2014, Lundgren 2010)

### Allvarliga men sällsynta risker

PPI har länge betraktats som ofarliga läkemedel, men har den senaste tiden satts i samband med allvarliga men sällsynta biverkningar (Abramowitz *et al* 2016, Schoenfeld och Grady, 2016, Backman *et al*, 2013, Backman och Vitols 2011). Då användningen av PPI är hög i Sverige och Blekinge är det tänkbart att de sällsynta biverkningarna blir mer påtagbara och vi vill därmed göra er uppmärksamma på dem. Endast ett fåtal av dessa allvarliga biverkningar upptas i produktinformationen (SPC) eller FASS.

## Frakturer

Man har i metaanalyser sett samband mellan användning av PPI och risk för frakturer (Cai 2015, Zhou *et al* 2016, Eom 2011). Riskökning sågs framför allt vid långtidsanvändning (Eom, 2011, Cai, 2015). I en metaanalys med 18 observationsstudier och 244 109 frakturer inkluderade, sågs en riskökning för PPI-användare med 26 % (RR = 1,26) för höftfraktur, 58 % (RR=1,58) för ryggfraktur och 33 % (RR=1,33) för any-site-fraktur (Schoenfeld och Grady, 2016, Zhou *et al* 2016). I FASS anges höft-, handleds- eller ryggradsfrakturer som en mindre vanlig biverkan ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ) för omeprazol och att PPI kan öka den totala risken för frakturer med 40 % (SPC- omeprazol). En ökad risk för vristfrakturer och frakturer hos menopausala kvinnor hos PPI-användare kan föreligga, men ytterligare fördjupningar inom området kan behövas (Cai 2015).

Incidensen för frakturer i USA är ca 600 per 100 000 (0,6 %). I en prospektiv kohortstudie uppges den absoluta risken för höftfrakturer hos PPI användare vara 2.02 per 1000 personår, jämfört med 1,51 per 1000 personår hos icke-användare. Största risken sågs hos kvinnor som använt PPI under lång tid eller som har en historik av rökning (Khalili *et al* 2012). Abramowitz uppskattar NNH (number needed to harm) för PPI- associerade frakturer till 644 patienter (Abramowitz *et al* 2016).

Orsaken till ökad risk för fraktur vid PPI-användning är inte känd, en hypotes är att en minskad absorption av intestinal kalcium leder till minskad bendensitet och ökad risk för fraktur (Shoenfeld och Grady 2016) eller att PPI inducerar hypomagnesemi som skulle kunna öka risken för fraktur (Zhou *et al* 2016).

Tänk på att ompröva och värdera risk och nytta av behandling med PPI för patienter med risk för frakturer. Äldre, främst kvinnor, står för den största användningen av PPI i Blekinge.

## **Clostridium difficile**- infektioner

Enligt produktinformationen för omeprazol kan behandling med PPI leda till ökad risk för gastrointestinala infektioner såsom Salmonella och Campylobacter. Infektion med *Clostridium difficile* omnämns dock inte (SPC- Omeprazol).

Mycket tyder på att en ökad risk för *Clostridium difficile*-infektion föreligger vid behandling med PPI (Abramowitz *et al* 2016, Schoenfeld och Grady 2016). I en metaanalys såg man en 74 % -ig ökad risk (OR= 1,74) och en 2,5 -faldigt ökad risk (OR= 2,51) för recidiv av *Clostridium difficile* bland PPI-användare jämfört med icke användare (Shoenfeld och Grady 2016, Kwok *et al* 2012). PPI i kombination med antibiotika visar på ytterligare ökad risk för *Clostridium difficile*-infektion. H2-blockare anses utgöra mindre risk för att utveckla clostridium-infektion jämfört med PPI (Kwok *et al* 2012). I USA har Läkemedelsverkets motsvarighet FDA sammanställt information om risk för *Clostridium difficile*- infektion i samband med användning PPI (FDA- Drug safety communication: *Clostridium difficile* 2012).

FDA, Läkemedelsverkets motsvarighet i USA, har sammanställt information om risk för *Clostridium difficile*- infektion i samband med användning PPI (FDA- Drug safety communication: *Clostridium difficile* 2012).

Incidensen för *Clostridium difficile*-infektion var 2015 i Sverige 72 fall per 100 000 invånare (0,072 %) (FHM- *Clostridium difficile* årsrapport 2015). I en stor kohortstudie av patienter som skrevs ut från medicinskt centrum i Boston var andelen clostridium-infektioner hos de som inte fick syrahämmande läkemedel 0,3 %. Med ökad grad av syrahämning (H2-blockerare, PPI i lågdos och hög dos) ökade andelen till 1,4 %. Risken för infektion ökade ytterligare, till nära 2 %, vid samtidig

antibiotikabehandling (Backman *et al*, 2013). Abramowitz uppskattar NNH för PPI-associerad clostridium-infektion till 1924 patienter (Abramowitz *et al*, 2016).

Kolonisation av bakterier i magtarm-kanalen, pga. den minskade syrahalten, anses vara en trolig orsak till den ökande risken (Schoenfeld och Grady, 2016).

## Pneumoni

Ökad risk för samhällsförvärd pneumoni har satts i samband med PPI. Enligt den senast publicerade metanalysen beräknades risken för pneumoni öka 1,5 gånger (RR= riskkvot) hos patienter som behandlades med PPI (Lambert *et al*, 2015). I en annan metaanalys beräknas PPI öka risken för pneumoni med 34 % (OR = 1,34) (Schoenfeld och Grady 2011, Eom, 2011). Risken förefaller vara störst tidigt i behandlingen (Lambert *et al* 2015, Eom 2011, Johnstone 2010) och vid högre doser (Eom 2011, Johnstone 2010).

Incidensen för vårdrelaterade pneumonier är drygt 0,5 % enligt markörbaserade journalgenomgångar (Hanberger, 2016) och totala årliga incidensen för samhällsförvärd pneumoni uppskattas till 0,8 % (Abramowitz *et al* 2016). Luftvägsinfektioner uppges förekomma hos cirka 2 % av de som behandlas med omeprazol (Relis, 2017). Incidensen av pneumoni hos PPI-användare i en holländsk studie var 2,5 per 100 personår, jämfört med 0,6 per 100 personår hos icke användare (Laheij *et al* 2004, Backman och Vitols 2011). Abramowitz *et al* uppskattar NNH (number needed to harm) för PPI- associerad samhällsförvärd pneumoni till 333 patienter (Abramowitz *et al* 2016).

En minskad syrahalt i magsäcken och ökad kolonisation av bakterier i magsäcken är en trolig orsak till att pneumoni uppstår vid behandling med PPI (Schoenfeld och Grady 2016). Dessutom återfinns protonpumpar inte bara i magtarmkanalen, utan även i luftvägarna vilka också teoretiskt sett kan påverkas av PPI. Man har i *in vitro*-studier även sett att PPI kan försvaga neutrofiler (Relis 2017).

Det är främst risken för samhällsförvärd pneumoni som satts i samband med PPI. För sjukhusförvärd pneumoni är sambandet mer tvetydigt.

En stor kohort-studie som publicerades hösten 2016 talar för att confounders kan ge en skenbart ökad risk för samhällsförvärd pneumoni i samband med PPI (Othman *et al* 2016). PPI och risk för pneumoni är följaktligen inte helt avgjord.

## Hypomagnesemi

I produktinformationen i FASS om PPI anges att allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare, såsom omeprazol. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattning, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arytmi kan förekomma. Observera att symtomen kan komma smygande och risk finns att de förbises. Patienterna hade behandlats under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. I produktinformationen om PPI anges att om PPI skall användas tillsammans med digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (exempelvis diuretika) bör magnesiumnivåerna monitoreras. De flesta patienter med hypomagnesemi, förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med protonpumpshämmare (SPC-omeprazol).

Ett fall från Region Örebro Län visar på att biverkningar som tidigare bedömts som mycket ovanliga kan förekomma (Rapport om läkemedel 2016):

En 59 årig kvinna lades in på sjukhus i länet pga. kräkningar, buksmärta och BT 86/49. Man konstaterade kreatininstegring (594  $\mu\text{mol/L}$ ), uttalad hypokalcemi och hypomagnesemi. Hon hade pga. hiatusbräck tagit esomeprazol 40mg  $\times$  2 under en längre tid samt dessutom nyligen av annan läkare fått samma substans utskrivnen, men som Nexium 20 mg  $\times$  1.

Patienten förbättrades under IVA-vård och skrevs ut med esomeprazol 20 mg  $\times$  1. Efter en vecka lades hon åter in med hypokalcemi (p-Ca 1,45 mmol/L) och med magnesiumvärden sjunkande till omätbara nivåer. Tillståndet förbättrades efter att esomeprazol helt seponerades.

Fallet illustrerar att ovanliga och svåra biverkningar kan utlösas av PPI. I detta fall har patienten, och sannolikt förskrivande läkare, dessutom inte noterat att dubbelförskrivning av esomeprazol skett.

Schoenfeld *et al* hänvisar till en metaanalys där PPI- användning ökade risken för hypomagnesemi med 40 % jämfört med icke-användare (RR= 1,43) (Cheungpasitporn *et al* 2015). Minskad absorption av intestinalt magnesium anses vara en trolig orsak till hypomagnesemi vid PPI användning (Park *et al* 2014). Innan informationen om risk för hypomagnesemi och PPI togs med i produktinformationen gick FDA ut med varning som riktade sig både till vårdpersonal och patienter (FDA- Low magnesium levels 2011).

Hypomagnesemi är ett vanligt kliniskt problem med en prevalens på 10 % hos sjukhuspatienter och upp till 65 % hos kritiskt sjuka patienter (Cheungpasitporn *et al* 2015).

Sabbagh *et al* har uppskattat incidensen för hypomagnesemi bland PPI-användare till 26,6 %. I den retrospektiva journalgenomgången rapporterades hypomagnesemi för 51 av 192 PPI-användare med en 3 månaders eller längre förskrivning (Sabbagh *et al* 2016). Ytterligare studier kan dock behöva göras för att få en bättre bild om incidensen av hypomagnesemi vid PPI-behandling.

I november 2016 lades förutom pantoprazol även omeprazol, esomeprazol och lanzoprazol till i CredibleMeds lista över läkemedel som associeras med risk för QT-förlängning och torsades de Points (TdP). Främst när de kombineras med andra läkemedel som också associeras med riskerna. Anledningen till att hela PPI-gruppen lades till i listan är att de kan orsaka hypomagnesemi och även hypokalemi (Credible meds).

## Njurpåverkan

Interstinell nefrit och njursvikt finns rapporterat som sällsynta biverkningar för omeprazol (SPC-omeprazol). Den senaste tiden har sambandet mellan protonpumpshämmare och ökad risk för njursjukdom uppmärksammas. Man har i metaanalyser sett en 50 % ökad risk för njursjukdom för PPI-användare, både för akuta och kroniska njurskador, jämfört med icke-användare. Risken ökade med högre dos och var högre jämfört med H2-blockare (Schoenfeld och Grady 2016).

### Akut njurskada:

I en populationsbaserad kohort-studie bland personer över 66 år såg man att akuta njurskador uppkom hos 13,49 per 1000 PPI-användare och år jämfört med 5,46 per 1000 och år som inte använde PPI (Läkemedelsvärlden 2015, Antoniou *et al* 2015).

### Kronisk njurskada:

Kroniska njurskador drabbar runt 13,6% vuxna i USA med ökade risker för dödsfall och kardiovaskulära händelser. Enligt Lazarus *et al* är den absoluta risken för kronisk njurskada 15,6% för PPI-användare jämfört med 13,9% för icke PPI-användare med en absolut riskdifferens på 1,7 % (Lazarus *et al* 2016).



## Andra risker som uppmärksammats i samband med PPI

Även andra risker kan möjligen ha samband med PPI. Risker som bland annat omnämns i samband med PPI är: Demens (Wijarnpreecha *et al* 2016, Gomm *et al*, 2016), hjärtinfarkt (Shah *et al*, 2015, Sll 151020), gastrisk cancer och polyper i funduskörtlarna (FGP) (Tran-Duy *et al* 2016), anemi (Shikata *et al*, 2015), B12 vitamin-brist (Lam *et al* 2013), hyperparathyreoidism (Hinson *et al* 2015, Backman *et al* 2013) och SLE (Sandholt *et al* 2014).

## Om studierna

De flesta metaanalyser bygger på fallrapporter eller observationsstudier, vilka har sina svagheter. Det finns också de rapporter som visar på motstridiga resultat. Det går inte via observationsstudier bevisa direkta samband, men liknande resultat i flera studier stödjer dock ett samband. Med få undantag har de refererade studierna påvisat association mellan biverkningar och medicinering av PPI. Ytterligare studier, allra helst långtidsstudier, hade behövts för att säkerhetsställa sambandet ytterligare.

Beakta att biverkningarna är sällsynta. Man har i många metaanalyser redovisat risken som oddskvot (OR) eller relativ risk (RR). För att underlätta uppskattningen av förekomsten av risken har, absolut risk, risk per personår eller NNH (number needed to harm), i de fall där det funnits angetts.

## Interaktioner

PPI interagerar med andra läkemedel vars effekt kan påverkas. Bland annat levotyroxin (Levaxin), doxycyklin, escitalopram, klopidogrel och vitamin-B12 för att nämna några. Kombination av PPI och vissa virus hämmande läkemedel är kontraindicerade och bör undvikas. Vid sökning i interaktionsdatabasen Sfinx finns 80 interaktioner registrerade för omeprazol och något färre för de andra protonpumpshämmarna. De mest kliniskt relevanta interaktionerna med PPI och vanligt använda läkemedel kan ses i bilaga 1 och interaktioner med specialistläkemedel kan ses i bilaga 2.

## Reboundfenomen

### Hypersekretion s.k. reboundfenomen kan uppstå vid abrupt avslut av PPI

När syraproduktionen i magsäcken är låg under pågående behandling, ökar som ett kompensatoriskt svar produktionen av gastrin. En ökad nivå av gastrin stimulerar till ökad frisättning av histamin som i sin tur, via H<sub>2</sub>-receptorer, gör att parietalcellernas produktion av saltsyra ökar. Efter en tid med ökade nivåer av gastrin stimuleras tillväxt av antalet celler som deltar i saltsyra regleringen (de syrautsöndrande parietalcellerna och histaminfrisättande ECL-cellerna s.k. enterokromaffina celler). I och med det ökade antalet syrautsöndrande celler kan syraproduktionen öka kraftigt när behandlingen med PPI avslutas. Detta kan under en tid ge symptom som gör att patienten inte tror sig kunna vara utan PPI. Man har i studier sett att reboundbesvär även uppstår hos friska personer vid utsättning av PPI (Reimer *et al* 2009).

Hypergastrinemi är inte unikt för PPI, utan sker vid alla tillstånd där saltsyrautsöndringen hämmas (PPI och H<sub>2</sub>-blockare) eller när magsäckens pH ökar. Man kan förvänta sig att hypergastrinemin är extra kraftfull och reboundfenomenet varar under längre tid för PPI jämfört med andra syrahämmande läkemedel, då dess syrahämmande effekt är bättre (Norlén och Vinge 2003, Lerotic 2011)

Insättning av PPI på osäkra indikationer kan leda till onödig användning under en lång tid, pga. uppkommen rebound-hypersekretion. Utsättning av PPI bör därför ske för dessa patienter. Man har sett att detta i regel kan ske utan att de ursprungliga besvären försämras (Haastrup *et al*, 2014).

## Nedtrappning av PPI

Studier visar att hypergastrinemi, rebound-hypersekretion och syrelaterade symtom kan uppstå efter bara några veckors behandling med PPI när man abrupt slutar med PPI (Reimer *et al* 2009). Hypersekretionen kan fortgå under lång tid efter avslutad behandling, mellan 8-26 veckor (Fossmark *et al* 2005, Lundgren 2010). Det är viktigt att patienten informeras om att eventuella dyspeptiska besvär kan uppstå som ett kroppsligt gensvar och att de inte alltid behöver betyda att patienten är i behov av PPI även fortsättningsvis (Lundgren 2010).

Avslut via nedtrappning har visat sig vara mer effektivt än abrupt avslut, vilket antas bero på minskade reboundbesvär (Inadomi *et al* 2001, Haastrup *et al* 2014, Lundgren 2010). Hur nedtrappning av PPI bör ske är dessvärre inte väl studerat. I FAS UT3 beskrivs olika förslag på nedtrappningsschema beroende på behandlingstid. Nedan finner ni ett nedtrappningsschema framtaget av Terapigrupp Mage-Tarm och Läkemedelskommittén som bygger på rekommendationerna i FAS UT3, men som anpassats för att kunna användas i de flesta patientmöten där avslut med PPI planeras. Nedtrappningsschemat finns också i patientbroschyren som tagits fram.

### Nedtrappningsschema PPI (oavsett styrka)

#### PPI vid behov eller behandlingstid mindre än 1 månad

Behandlingen kan vid behov avslutas direkt, då risk för reboundbesvär anses liten

#### Rekommenderad nedtrappning av PPI efter 1- 2 månaders behandling eller mer

Halva grunddosen tas i 4 veckor

Halva grunddosen tas varannan dag i 4 veckor

Därefter kan avslut av läkemedlet provas

Om patienten upplever fortsatta besvär efter avslutad behandling kan denne prova att ta halva grunddosen var fjärde dag i 4 veckor och sedan prova att sluta med läkemedlet.

Efter avslutad behandling kan antacida (Novaluzid, Novalucol eller Samarin) användas vid behov. Antacida neutraliserar magsyran och kan tas flera gånger per dag. Finns att köpa receptfritt.

Om inte reboundsymtomen helt lindras med antacida kan **komplettering med ranitidin 150 mg x1 ske**. Fördelen med ranitidin är att besvären lindras snabbare än med PPI och reboundeffekten inte är lika kraftfull, vilket minskar risken för att behandlingen återupptas igen. Ranitidin bör dock undvikas till äldre pga. kognitiva biverkningar. Ranitidin ingår ej i förmånen (Lundgren 2010).

En central favorit med nedtrappningsschema för patienter som behandlats med omeprazol 20 mg 1x1 finns i journalsystemet (nedtrappning sker med 10 mg). Även en favorit avsedd för korttidsbehandling på 14 dagar finns som central favorit.

## Livsstilsförändringar kan hjälpa

Livsstilsförändringar såsom att undvika livsmedel, läkemedel och beteende som kan påverka besvären negativt kan vara värdefullt att prova vid GERD (gastroesofageal refluxsjukdom). Det

vetenskapliga underlaget saknar dock evidens även om erfarenheten säger att besvär kan lindras för enskilda patienter.

- Viktnedgång om övervikt, speciellt vid bukfetma
- Minska på fet och/eller kryddad mat
- Undvik tobak, koffein och alkohol
- Motverka förstoppning
- Undvik måltid 3 timmar före sänggående
- Höj huvudänden i sängen
- Undvik läkemedel som påverkar slemhinnan i övre gastrointestinalkanalerna eller som påverkar motiliteten i esofagus såsom: NSAID och acetylsalicylsyra, antikolinerga läkemedel, teofyllin, kalciumblockerare, bensodiazepiner, beta-2-stimulerare

(Lundgren 2010)

## Att tänka på med PPI

- **Inte så ofarliga som man tror**
- **Ange tydligt indikation vid insättandet**
- **Ange tydligt om behandlingstiden är begränsad**
- **Förnya inte recept slentrianmässigt utan ifrågasätt alltid om indikation kvarstår**
- **Funktionell dyspepsi eller profylax vid behandling med enbart kortikosteroider är ingen indikation för PPI**
- **Avsluta inte en längre PPI-behandling abrupt, utan trappa ned**
- **PPI kan interagera med patientens andra läkemedel**

Detta informationsmaterial är framtaget som ett arbetsmaterial för att minska den onödiga förskrivningen av PPI, inte den där PPI är nödvändig och korrekt insatt. Vi hoppas att materialet kan leda till reflektioner kring hur PPI hanteras hos dig som enskild förskrivare men även hur hanteringen sker i er verksamhet. Tänk på att tydliggöra indikation och behandlingstid.

Notera att informationsmaterialet inte bygger på en systematisk genomförd artikelgranskning utan informationen är hämtad från tillämpliga och relevanta artiklar inom området.

## Källförteckning

1. SBU 2007. Dyspepsi och reflux. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering, SBU; 2007. SBU-rapport nr 185.
2. SBU 2011. Blödande magsår. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2011. SBU-rapport nr 206.
3. Katz MH. Failing the acid test: benefits of proton pump inhibitors may not justify the risks for many users. *ARCH Intern Med* 2010;170 (9) 747-748
4. Grady, D, Redberg RF. Less is more: how less healthcare can result in better health. *ARCH Intern Med.* 2010;170 (9); 749-750.
5. Lundgren C. [FAS UT 3 – att utvärdera, ifrågasätta och skonsamt avsluta läkemedelsbehandling.](#) 2010. Kapitel 5 och 6, sid 20-33.
6. SPC- omeprazol. <http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20041118000111>. Hämtad:20160916.
7. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and metaanalysis. *BMJ Open.* 2014 May 15;4(5):e004587.
8. Sll 160405. Steroidbehandling i öppenvård motiverar inte ulcusprofylax med protonpumpshämmare. Expertrådsutlåtanden, Stockholms läns Läkemedelskommitté, 20160405. <http://www.janusinfo.se/Behandling/Expertrådsutlåtanden/Gastroenterologiska-sjukdomar/Steroidbehandling-i-oppenvard-motiverar-inte-ulcusprofylax-med-protonpumpshammare/>
9. Sll, 130815. Hos patienter som tidigare haft ulcus kan ulcusprofylax med PPI övervägas vid behandling med ASA i lågdos eller vid långtidsbehandling med cox-hämmare. <http://www.janusinfo.se/Behandling/Expertrådsutlåtanden/Gastroenterologiska-sjukdomar/Hos-patienter-som-tidigare-haft-ulcus-kan-ulcusprofylax-med-PPI-overvagat-vid-behandling-med-ASA-i-lagdos-eller-vid-langtidsbehandling-med-COX-hammare1/>
10. Sll 150119. Behandling med protonpumpshämmare är olämplig vid magont utan känd orsak. <http://www.janusinfo.se/Behandling/Kloka-Rad/Behandling-med-protonpumpshammare-ar-olamplig-vid-magont-utan-kand-orsak/>
11. Sll 151020. Möjlig ökad risk för hjärtinfarkt av PPI. <http://www.janusinfo.se/Nyheter/Nyhetslista/2015/Mojlig-okad-risk-for-hjartinfarkt-av-PPI-/>
12. LB 2014: Läkemedelsboken2014. Sjukdomar i matstrupe, magsäck och tolvfingertarm. Sid 79- 91
13. Abramowitz J, Thakkar P, Isa A, Truong A, Park C, Rosenfeld RM. Adverse Event Reporting for Proton Pump Inhibitor Therapy: An Overview of Systematic Reviews. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 May 17
14. Schoenfeld AJ, Grady D. Adverse Effects Associated With Proton Pump Inhibitors. *JAMA Intern Med.* 2016 Feb;176(2):172-4
15. Lars Backman, Daniel Schmidt, Sigurd Vitols. Protonpumpshämmare misstänks ge allvarliga biverkningar. *Läkartidningen* nr 16 [2013; 110, 828-31](#)
16. Lars Backman och Sigurd Vitols, Behandling med PPI kan ge sällsynta men allvarliga biverkningar. Expertrådsutlåtanden, Stockholms läns läkemedelskommitté. 2011 <http://www.janusinfo.se/Behandling/Expertrådsutlåtanden/Gastroenterologiska-sjukdomar/Behandling-med-PPI-kan-ge-sallsynta-men-allvarliga-biverkningar/>
17. Cai, D, Feng W, Jiang Q. Acid suppressive medications and risk of fractures: an updated meta-analysis. *Int J Clin exp Med* 2015;8(6):8893-8904
18. Zhou, B., Huang, Y., Li, H. *et al.* Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int* , 2016, 27:339–347
19. Eom Chun-Sick, Jeon Christie Y., Lim Ju-Won Lim, ChEun-Geol Cho, Park Sang Min Park, Kang-Sook Lee. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, February 22, 2011, 183(3)
20. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jul;107(7):1011-9.
21. Janarthanan S, Ditah Ivo, Adler DG and Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-Associated Diarrhea and Proton Pump Inhibitor Therapy: A Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology* 107, 1001-1010 (July 2012)



22. FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs), 2012 <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm290510.htm> (hämtad 20160722)
23. [Park JH](#), [Kim EH](#), [Roh YH](#), [Kim HY](#) and [Lee SK](#): The Association between the Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Hypomagnesemia: A Systematic Review and Meta-Analysis PLoS One. 2014; 9(11)
24. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawanatnan P, Ungprasert P. Proton pump inhibitors and risk of dementia. Ann Transl Med. 2016 Jun;4(12):240.
25. Gomm W *et al*. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. JAMA Neurol 2016; 73: 410-6.
26. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J, Nead KT, Cooke JP, Leeper NJ. PLoS One. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. 2015 Jun 10;10(6)
27. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 May 20.
28. FHM: Folkhälsomyndighetens årsrapport Clostridium difficile, 2015. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/pagefiles/23510/Clostridium-difficile-arsrapport-2015-16023.pdf> (hämtad 20161130)
29. Shikata T; Sasaki N; Ueda M; Kimura T; Itohara K; Sugahara M; Fukui M; Manabe E; Masuyama T; Tsujino T. Use of proton pump inhibitors is associated with anemia in cardiovascular outpatients. Circulation Journal. 79(1):193-200, 2015.
30. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA 2013 Dec 11;310(22):2435-42.
31. Hinson AM; Wilkerson BM; Rothman-Fitts I; Riggs AT; Stack BC Jr; Bodenner DL. Hyperparathyroidism Associated with Long-Term Proton Pump Inhibitors Independent of Concurrent Bisphosphonate Therapy in Elderly Adults. Journal of the American Geriatrics Society. 63(10):2070-3, 2015 Oct.
32. Sandholdt LH, Laurinaviciene R, Bygum , Proton pump inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. Dermatol. 2014 Feb;170(2):342-51.
33. Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. Gastroenterology 2009; 137; 80-7, 87
34. Norlén P, Vinge E. Protonpumpshämmare kan skapa kroniskt behov. Läkartidningen 2003; nr 11; volym 100; 940-941
35. Lerotic I, Barsic N, Stojisavljevic S, Duvnjak M. Acid inhibition and the acid rebound effect. Dig Dis. 2011;29(5):482-6
36. Haastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM, Hansen J och Jarbol DE, Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systemic review. Family Practice, 2014, Vol 31, No 6, 625-630
37. Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, Hoffman RM, Lavenzo LA, Vigil JM, Swanson KM, Sonnenberg A. Step-down management of gastroesophageal Lambert reflux disease. Gastroenterology. 2001 Nov; 12:1095-1100
38. Hanberger H, Läkemedelsverket- Bakgrundmaterial sjukhusförvärd pneumoni, nya behandlingsriktlinjer, 1: 2016. [https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakg\\_dok/Sjukhusforvarvad\\_pneumoni\\_bakgrundsdocument\\_webb.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakg_dok/Sjukhusforvarvad_pneumoni_bakgrundsdocument_webb.pdf)(hämtad 20161130)
39. Lambert, A, Lam J, Paik J, Ugarte-Gil C, Drummond B, Crowell T. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015 Jun 4;10(6):e0128004.
40. Khalili H, Huang E, Jacobson B, Camargo Jr C, Feskanich D and Chan A: Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study, *BMJ* 2012;344:e372 doi: 10.1136/bmj.e372. <http://www.bmj.com/content/344/bmj.e372>
41. Lazarus B, Chen Y, Wilson F, Sang Y, Chang A, Coresh J, Grams M, Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):238-246.
42. FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs), 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245011.htm> (arkiverad, information finns numera i produktinformationen i FASS)
43. FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors, 2010. (arkiverad, information finns numera i produktinformationen i FASS) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm>

44. Sabbagh E, Houchins C, Allman J, och Teka S. Incidence of hypomagnesemia on proton pump inhibitors at the Huntington Veterans Affairs Medical Center – IHOP, Marshall Journal of Medicine, 2016, Vol. 2 Iss. 3, Art. 13
45. Credible meds –QT-drugs lists- [https://www.crediblemeds.org/?ccm\\_paging\\_p\\_b1754=2](https://www.crediblemeds.org/?ccm_paging_p_b1754=2) (hämtad November 2016)
46. Antoniou T, MacDonald E, Hollands S, Gomes T, Mamdani M, Garg A, Paterson M, Juurlink D. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study, Canadian Medical Association Journal (CMAJ) 2015 vol. 3 no
47. Läkemedelvärliden, 2015. 17 april 2015. <http://www.lakemedelsvarlden.se/protonpumpshammare-kopplat-till-njurskador/>
48. Holm J och Rydberg D, Klinisk betydelse av interaktionen mellan SSRI och PPI, 2016-06-07 <http://www.janusinfo.se/Nyheter/Nyhetslista/2016/Klinisk-betydelse-av-interaktionen-mellan-selektiva-serotoninaterupptagshammare-och-protonpumpshammare/>
49. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. Aliment Pharmacol Therapeutics 31, 2010 1165–1177
50. Relis- Ökad infektionsbenägenhet vid långtidsbehandling av omeprazol? 03.01.2017 [https://relis.no/sporsmal\\_og\\_svar/13-561?source=relisdb-se](https://relis.no/sporsmal_og_svar/13-561?source=relisdb-se)
51. Laheij R, Sturkenboom M, Hassing R, Dieleman J, Bruno H, Jansen J. Risk of community- Acquired Pneumonia and Use of Gastric Acid- suppressive. JAMA, 2004; 292:1955-1960
52. Othman F, Crooks C, Card T, Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. BMJ 2016;355:i5813
53. Rapport om läkemedel -LÄKEMEDELKOMMITTÉN I REGION ÖREBRO LÄN NR 205-December 2016. <https://www.regionorebrolan.se/Files-sv/%c3%96rebro%20l%c3%a4ns%20landsting/V%c3%a5rd%20och%20h%c3%a4lsa/F%c3%b6r%20v%c3%a5rdgiva-re/L%c3%a4kemedelskommitt%c3%a9n/Rapport%20om%20l%c3%a4kemedel%202016/rapport205%20bokm%c3%a4rken.pdf>
54. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Wonngarm Kittanamongkolchai, Narat Srivali, Peter J. Edmonds, Patompong Ungprasert, Oisin A. O'Corragain, Sira Korpaisarn & Stephen B. Erickson (2015) Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies, Renal Failure, 37:7, 1237-1241
55. Fossmark R, Johnsen G, Johanessen E, Waldum H. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 149–154

## Bilaga 1; Interaktioner protonpumpshämmare

De mest kliniskt relevanta interaktionerna med vanligt använda läkemedel kan ses i tabellen nedan. Då biverkningsprofilerna för de olika protonpumpshämmarna är snarlika, åtskiljs de inte åt i redogörelsen nedan. **Beakta att PPI interagerar med flertalet antivirala läkemedel (t.ex. atazanovir (Reyataz) och läkemedel som används vid cancer, där effekten av läkemedlen kan påverkas avsevärt (D3 interaktioner) Se bilaga 2.**

Läkemedel	Klass	Medicinsk konsekvens	Rekommendation
Klopidogrel	C4	Effekten av klopidogrel kan minska	Den kliniska betydelsen är fortfarande oklar. Kombinationen bör undvikas om ej nödvändig. Alternativ kan vara: H2-blockare (ej cimetidin)
Escitalopram/ Citalopram	C3	Plasmakoncentrationen av (es)citalopram kan öka med 50-100% (hämmning av CYP2C19). Dosberoende ökad risk för QT-förlängning och Torsades de pointes.	Överväg sänkning av (es)citalopramdosen eller behandling med pantoprazol i stället för omeprazol/esomeprazol
Proguanil (ingår i Malarone)	C3	Risk för försämrade antimalaria-effekt.	Överväg behandling med annan protonpumpshämmare än omeprazol/esomeprazol.
Doxycyklin	C3	Minskad absorption av doxycyklin med 50 %. Tros bero på pH-halten.	Överväg betalaktamantibiotika eller makrolider.
Levotyroxin (Levaxin)	C3	Minskad absorption av levotyroxin vid långtidsbehandling med PPI	Sedvanlig monitorering av TSH tillräcklig.
Johannesört	C3	Koncentration av PPI kan minska.	Överväg ökning av PPI.
Cyanokobalamin (vitamin B12)	B4	Absorption av cyanokobalamin kan minska vid långtidsbehandling av PPI	Monitorering. Alternativ kan vara intramuskulärt B12 istället.
Ulipristal (ex. EllaOne akut-p piller)	B3	Upptaget av Ulipristal kan försämrats (65 % lägre Cmax- SPC).	Kombination bör undvikas.
Klozapin (ex Leponex- neuroleptikum)	B3	(Es)omeprazol kan reducera klozapinnivåerna. Interaktionen anses ej vara kliniskt betydelsefull.	Kontrollera effekten av klozapin då behandling med (es)omeprazol påbörjas eller avslutas. Dosjusteringar av klozapin kan vara nödvändiga.
Kalcium	B3	Absorption av kalcium kan minska. Beakta risk för frakturer vid långvarig kombination.	Klinisk interaktion ej fastställd. Överväg att dubblera den dagliga kalciumdosen (utan att öka D-vitaminsdosen)
Fenytoin	A4	Vid 40 mg eller mer av PPI kan en möjlig ökning av fenytoin ske.	Enligt SPC rekommenderas monitorering av koncentration under de 2 första veckorna med PPI. Vid lägre doser av PPI behövs vanligtvis ingen dosjustering.
Digoxin	A3	PPI kan öka koncentrationen av digoxin (10 % enligt SPC).	Försiktighet bör iaktas när omeprazol ges i höga doser till äldre patienter.
Sertralin  Finns inte angiven i SFINX men uppmärksammats i Janusinfo 2016	Oklar	Plasmakoncentrationen kan öka (hämmning av CYP2C19)	Var uppmärksam på biverkningar och överväg sänkning av dos (Holm och Rydberg 2016)

## Bilaga 2; Interaktioner protonpumpshämmare specialistläkemedel

PPI interagerar med flertalet antivirala läkemedel (t.ex. atazanovir (Reyataz) och läkemedel som används vid cancer, där effekten av läkemedlen kan påverkas avsevärt (D3 interaktioner).

Läkemedels-grupp	Läkemedel	Klass	Orsak	Medicinsk konsekvens	Rekommendation
Cancer-läkemedel, cytostatikum:	Metotrexat (högdos)	D3	Utsöndring av metotrexat via njurarna påverkas.	Metotrexat-exponeringen kan öka.	Kombination bör undvikas (H2 blockare kan övervägas)
	Tarceva (erlotinib)	D3	pH (upptaget påverkas)	Exponering av cancerläkemedel kan minska.	Kombination bör undvikas
	Sprycel (dasatinib) Iressa (gefitinib) Bosulif (bosutinib) Alkeran (melfalan) Votrient (pazopanib)	D0			
	Tyverb (lapatinib)	C3	pH (upptaget påverkas)	Exponering av cancerläkemedel kan minska	Monitorera och ev. öka lapatinibdosen. Kombineras om nödvändigt.
Tasigna (nilotinib)					
Virushämmare (HIV, Hepatit C-läkemedel):	Edurant (rilpivirivir)	D3	pH (upptaget påverkas)	Koncentration av virushämmare kan minska	Kombination bör undvikas.
	Reyataz, Evotaz (atazanovir) Epclusa (velpatasvir)				
	Crixivan (indinavir)	C3	pH (upptaget påverkas)	Koncentration av virushämmare kan minska	Kombination bör undvikas
	Harvoni (ledipasvir)				Om möjligt undvik kombination
Malariamedel:	Malarone (proguanil)	C3	Påverkan på CYP2C19	Exponeringen för cykloguanil (aktiv metabolit) kan minska (med cirka 65 %). Kan försämra antimalariaeffekten.	Monitorering rekommenderas . Överväg annan PPI än omeprazol/esomeprazol.
Immun-suppressivum:	Prograf (takrolimus)	C2	Påverkan på CYP2C19	Blodkoncentrationen av takrolimus kan öka.	Monitorera koncentration av takrolimus.
Antimykotika:	Noxafil (poskonazol)	C1	pH (upptaget påverkas)	Koncentration av poskonazol kan minska	Om möjligt sätt ut PPI. Överväg flukonazol.
	Vfend (vorikonazol)	B4	Påverkan på CYP2C19	Koncentration av vorikonazol kan öka	Halvering av omeprazoldos.