

Langtidsbivirkninger av protonpumpehemmere (PPI)

RELIS Vest – Fagseminar i Stavanger
10. februar 2017

Hilde Erdal
Master i farmasi, legemiddelrådgiver
RELIS Vest

RELIS
Produsentuevhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell

Disposisjon

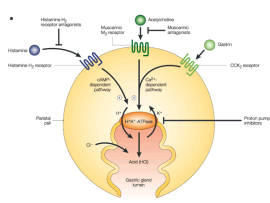
- Virkningsmekanisme
- Bruk
- Langtidsbivirkninger
 - Kreft
 - Hypomagnesemi
 - Osteoporose
- Sepponering
- Oppsummering



www.colourbox.com


RELIS

Syresekresjon



Protonpumpehemmere (PPI):

- Sterk hemmer av syresekresjon
- Aktivering i surt miljø
- Irreversibel binding til H+/K+ ATPase (protonpumpa)
- Hemmer syresekresjon som respons på flere stimuli
 - Histamin
 - Gastrin
 - Acetylkolin

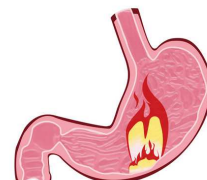


Figur: Olbe L, Carlsson E et al. A proton-pump-inhibitor exposition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nature Reviews Drug Discovery* 2003; 2: 130-6.

RELIS

Protonpumpehemmere (PPI)

- Mest effektive syredempende legemidler
- Økende bruk
- Mange langtidsbrukere
- Kur på 4-8 uker ofte tilstrekkelig
- Langtidsbehandling
 - Større erosjoner
 - Utilstrekkelig symptomkontroll
 - Profylakse ved bruk av NSAIDs
 - Forebygge komplikasjoner ved gastroøsofagal reflukssykdom
 - Barretts øsofagus
 - Adenokarsinom

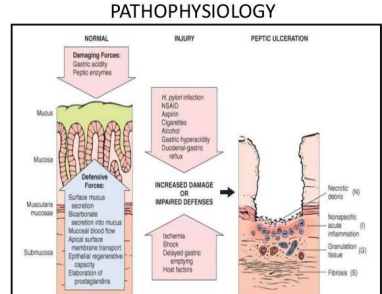


www.colourbox.com

RELIS

Magesår

PATHOPHYSIOLOGY



Figur: Kumar V, Abbas A, Fausto N, editors: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2005.

RELIS

Langtidsbivirkninger

TIRSDAG, 20. OKTOBER 2016

Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFØRNING

ARTIKLER FAGOMRÅDER UTGAVER FORFATTERVEILEDNING LEGEJØBBER SØK

Protonpumpehemmere og magekreft

KOMMENTAR OG DEBATT | FORDØYELSESSYKDOMMER

Helge L. Waldum (Se biografi)

ARTIKKEL REFERANSER KOMMENTARER (0) ENGLISH

Publisert: 12. januar 2016
Nr. 1, 12. januar 2016
Tidsskriftet for Lægeviden
2016; 136:13-4
DOI:
10.4045/tidsskr.15.0022

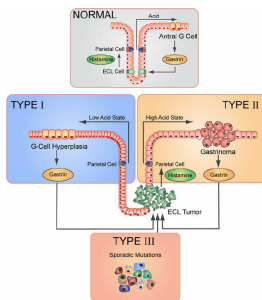
Langtidsbivirkninger av medisiner kan overses i randomiserte, kontrollerte legemiddelutprøvinger fordi oppfølgingstiden er for kort. Vi har lenge visst at protonpumpehemmere gir magekreft hos gnagere, og det er ingen åpenbar biologisk grunn til at dette skulle være annerledes hos menneske.

Mottatt 20.09.2015 og godkjent 18.11.2015
Redaktør: Martine Rostadmo.

RELIS

Kreftutvikling – grunnet PPI?

- Gastrin stimulerer til frigjøring av histamin fra ECL-celler
- Histamin aktiverer protonpumpen
- H⁺ hemmer videre frigjøring av gastrin
 - feed-backinhibering
- Manglende syreproduksjon fører til hypergastrinemi
- Gastrin vekstfaktor for blant annet ECL-celler
 - Hyperplasi sett i dyrestudier på rotte, men ikke hos mennesker



Figur: Schimmack S, Svedja B et al. The diversity and commonalities of gastrinreceptorpositive neuroendocrine tumors. Langenbecks Arch Surg 2011; 386: 279-288.

RELIS

Hva er sett i studier?

- Kasusrapporter: Hyperplasi og neuroendokrine karsinomer relatert til hypergastrinemi
 - Bruk av PPI
 - Genetiske tilstander
- Flere studier har undersøkt forekomst av kreft og forstadier til kreft ved bruk av PPI
- Metaanalyse PPI og magekreft:
 - Relativ risiko 1,43 (1,23-1,66)
 - Svakheter i studiene
 - *H. pylori*
- Ikke tilstrekkelig dokumentasjonsgrunnlag til å konkludere



Kreftceller (www.colourbox.com)

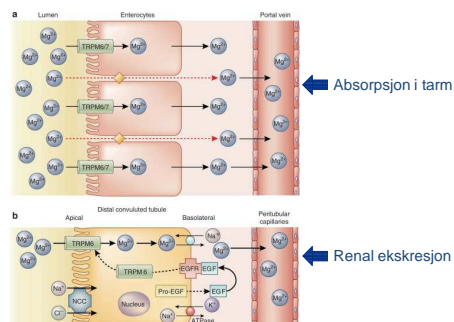
RELIS

Hypomagnesemi

- Vist sammenheng mellom bruk av PPI og hypomagnesemi
- RR 1,43 (1,08-1,88)
- Risikofaktorer
 - Lavt inntak av Mg
 - Malabsorpsjon
 - Renalt tap (diuretika)
 - Genetisk faktor?

RELIS

Magnesiumhomeostase



Figur: Pizzaglia M. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication. Kidney Int 2013; 83(4): 503-6.

RELIS

Magnesiummangel og protonpumphemmere

En rekke sykdomstilstander kan gi magnesiummangel. Den kliniske presentasjonen kan være svært ulik og er derfor av betydning for diagnosen. Magnesiummangel kan også være en bivirkning av medikamentbehandling med protonpumphemmere. Man bør ha lettesten for å undersøke elektrolyttstatus i oppfølging og utredning av pasienter som tar slike medikamenter.

En kvinne i 70-årene med rask forverring av kognitiv funksjon

Vi presenterte en kvinne med en uventet åsak til kognitiv svik som viste seg å være reversibel. Klinisk illustrerer brekke akut forverring av kognitiv funksjon krever grundig klinisk utredning.

RELIS

Osteoporose

- Vist sammenheng mellom bruk av PPI og utvikling av osteoporose
 - Beskjeden økning
 - Mangler evidens for kausalitet og mulig mekanisme



www.colourbox.com

RELIS

Seponering

- Opphør av protonpumpehemming kan fremkalle kraftig syresekresjon
 - Rebound hypersekresjon
 - Plagsomme symptomer
- Feiltolkes ofte som fortsatt behandlingsbehov
 - «Avhengig» av PPI
- Kan vare i minst fire uker etter seponering
- Langsom nedtrapping
- Antacida/alginat



RELIS

Oppsummering

- Både over- og underbehandling med PPI kan være uheldig
 - Viktig å tilstrebe riktig bruk
- Ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å vurdere hvorvidt langtidsbruk av PPI øker risikoen for kreft
- Hypomagnesemi er en sjelden bivirkning av PPI, men kan være alvorlig
- Sammenheng mellom bruk av PPI og osteoporose
 - Uavklart kausalitet
 - Beskjeden effekt

RELIS

Referanser

- Eusebi LH, Rabiti S et al. Proton pump inhibitors: Risk of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; [Epub ahead of print]
- Walsum HL. Protonpumpehemmere og magevætt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2016; 136: 13-4.
- Hestebakk JO, Eriksen BEC et al. Riktig bruk av protonpumpehemmere ved artrittsykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2015; 135: 43-6.
- Folkehelseinstituttet. <http://www.reseptregisteret.no> (Sist oppdatert 28. september 2016).
- Heusinger PF, Jansen JC. Behandling med protonpumpehemmere - indikasjonen, indikasjonene og behandlings- Månedsskriftet Rationell farmakoterapi 2015. <http://www.ifa.no> (Publisert 6. november 2015).
- Statens legemiddelverk. Protonpumpehemmere (PPI) a) Somat. (Sist oppdatert: 10. desember 2015). B) Losac MUPS. (Sist oppdatert: 6. juli 2016). C) Nexium. (Sist oppdatert: 28. april 2016). D) Lansoprazol. (Sist oppdatert: 3. mars 2016). <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelverk>
- Norsk elektronisk legemiddelliste. Barnets visnings. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelverk> (Sist endret: 12. februar 2016).
- Walsum HL, Steiro B et al. Does long-term proton inhibition of gastric acid secretion increase the risk of ECL cell-derived tumors in man? *Stoek J Gastroenterol* 2016; 51(7): 767-73.
- Tian QY, Xie S, Sussner B et al. Use of proton pump inhibitors and risks of gastric gland polyps and gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *Chin Gastroenterol Hepatol* 2016; [Epub ahead of print]
- Lunkin L, Vagh M et al. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(6): 649-63.
- Schmidt H, Kolosovskiy F et al. Risk of gastric cancer, gastrointestinal cancers and other cancers: a comparison of treatment with pantoprazole and other proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43(1): 73-82.
- Jahn CS, Fournier R et al. Gastric carcinoma after long-term use of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36(7): 644-9.
- Song H, Zhu J et al. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (12): CD010763.
- Chaturvedi N, Thirumangalakudi L et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. <http://dx.doi.org/10.1093/ajph/106.10.1733>
- Williams H, Durrig J. Magnesium deficiency and proton-pump inhibitor use: A clinical review. *J Clin Pharmacol* 2016; 56(6): 660-6.
- Hanson BA, Brunsrud D. Hypomagnesemia as a potentially life-threatening adverse effect of omeprazole. *Chf Med Case Reports* 2016; 2016(7): 147-9.
- Reiderman KK, Jost MC et al. En kvinne i 70-årene med svak forverring av ryggrøtt funksjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2016; 136: 1096-8.
- Andersen BN, Johansen PS et al. Proton pump inhibitors and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28(4): 420-5.
- Jahn L, Heib F et al. The use of proton pump inhibitors is positively associated with osteoporosis in postmenopausal women in Germany. *Climacteric* 2016; 19(5): 478-81.
- Råttmagneter: www.ubiforbruk.com

RELIS



Produsentavhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell

RELIS