

Matti Ristikankare

Miten välttää protonipumpun estäjien turha käyttö

Protonipumpun estäjät ovat maailmalaajuisesti yksi käytetyimmistä lääkeryhmistä. Ne ovat yleensä hyvin siedettyjä ja aiheuttavat harvoin hoidon keskeytykseen johtavia haittavaikutuksia. Protonipumpun estäjien pitkäaikaiskäyttöön on kuitenkin liitetty vakaviakin haittoja. Tutkimusnäyttö vakavista haitoista on puutteellista, mutta haittojen mahdollisuus on otettava huomioon pitkäaikaista lääkohoitoa suunniteltaessa. Protonipumpun estäjien käyttöaihe tulisi aina arvioida huolellisesti ja pyrkiä ylläpito-hoidossa pienimpään mahdolliseen tehoavaan annokseen.

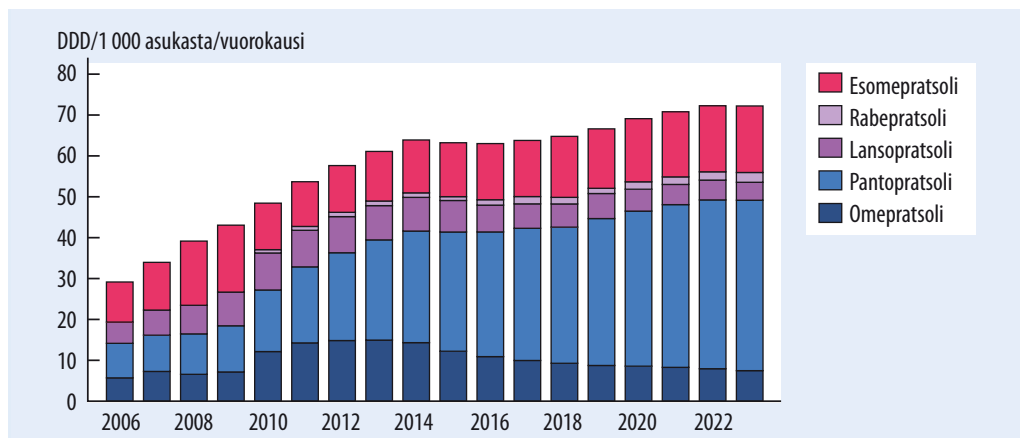
Ensimmäisen protonipumpun estäjän (PPI), omepratsolin, tulon kliiniseen käyttöön vuonna 1989 voidaan hyvin sanoa mullistaneen gastroenterologisten happoperäisten sairauksien hoidon. PPI-lääkkeistä on 35 vuoden aikana tullut yksiä maailman eniten käytetyistä lääkkeistä, ja Isossa-Britanniassa jopa 15 % väestöstä käyttää niitä (1). Omepratsolin lisäksi Suomessa ovat nykyisin markkinoilla esomepratsoli, lansopratsoli, pantopratsoli ja rabepratsoli. Niiden kulutus on vajaan 20 viime vuoden aikana suurentunut meilläkin 2,5-kertaiseksi (KUVA 1). Tämä liittyy todennäköisesti hintojen halpene-miseen ja PPI-lääkkeiden saatavuuteen nykyisin myös itsehoitovalmisteina.

PPI-lääkkeitä käytettiin vuonna 2023 Suo-

messä (DDD = defined daily dose/1 000) liki yhtä paljon kuin tavallista tulehduskipulääkettä ibuprofeenia (2). Vaikka PPI-lääkkeet ovat varsin turvallisia, huolta ovat herättäneet epäilyt niiden pitkäaikaiskäyttöön liittyvistä haitoista sekä ennen kaikkea se, että tutkimusten mukaan jopa 70 % PPI-resepteistä kirjoitetaan ilman yleisesti hyväksytyjen hoitosuosituksen mukaista lääketieteellistä käyttöaihetta (3). Sairaalan vuodeosastoillakin tällaisten lääkemääräysten määrä on yli 50 % (4).

Vaikutusmekanismi ja käyttöaiheet

PPI-lääkkeet vähentävät mahalaukun haponeritystä tehokkaasti estämällä H⁺/K⁺-ATPaa-



KUVA 1. Protonipumpun estäjien käyttö Suomessa vuosina 2006–2023 (2).

sia (niin sanottua protonipumppua) limakalvon parietaali- eli katesoluissa. Tämä protonipumpun salpaus suurentaa mahalaukun pH-arvoa suuremmaksi kuin 4 jopa 15–21 tunnin ajaksi (4,5). Protonipumpun estäjien käyttöaiheita ovat mahalaukun ja pohjukaissuolen haavat, eroosiivinen tai ei-eroosiivinen refluksitauti, Barrettin ruokatorvi, toiminnallinen dyspepsia, *Helicobacter pylori*n häätöhoito yhdessä mikrobilääkkeiden kanssa, tulehduskipulääkityksen aiheuttamien ruuansulatuskanavan yläosan haavojen esto ja hoito, Zollinger–Ellisonin oireyhtymä (gastrinooma) sekä tehohoitopotilaiden stressiulkuksprofylaksi. PPI-lääkkeitä käytetään myös eosinofilisen ruokatorvitulehduksen hoitoon (1,3–5). Näiden hyväksytyjen käyttöaiheiden lisäksi PPI-lääkkeitä käytetään paljon erilaisten vatsa- ja suolisto-oireiden empiiriseen hoitoon sekä yleisenä ”vatsan suoja-lääkkeenä”.

PPI-lääkkeiden haitat

PPI-lääkkeet ovat yleisesti erittäin hyvin siedettyjä ja vähentävät tehokkaasti mahalaukun haponeritystä. Potilaiden ilmoittamat haitta-vaikutukset ovat harvinaisia ja yleensä lieviä: päänsärkyä, ripulia, ummetusta ja epämääräisiä vatsavaivoja (1). Kyseessä on siis tehokas ja turvallinen lääkeryhmä. PPI-lääkkeiden pitkäaikaiseen käyttöön on kuitenkin epäilty liittyvän vakaviakin haittoja: lisääntynyt riski sairastua keuhkokuumeeseen tai suolisto-infektioihin, *Clostridioides difficile* -bakteerin aiheuttama suolistotulehdus, osteoporoosi, munuaisten vajaatoiminta, dementia, lisääntyneet sydän- ja verisuonitautitapahtumat sekä hypergastrinemian aiheuttamat troofiset vaikutukset limakalvolla ja sen myötä lisääntynyt ruuansulatuskanavan syöpien riski (1,3,4,6). Onpa PPI-lääkkeiden käyttöön liitetty jopa lisääntynyt kuolemanriski.

Kun lääkkeiden käytön yleisyys huomioidaan, ovat epäillyt haittavaikutukset kuitenkin harvinaisia, ja niitä on raportoitu lähinnä havainnoivista tutkimuksista, joissa sekoittavia tekijöitä ei ole täysin pystytty sulkemaan pois (3–5). Pitkäaikaista PPI-hoitoa käyttävät potilaat ovat usein vanhempia ja ylipainoisempia,

ja heillä voi olla useita perussairauksia ja muita lääkityksiä verrattuna verrokkeihin, jotka eivät kyseisiä lääkkeitä käytä (4). PPI-lääkkeiden käytön ja vakavien haittojen syyssuhde jää siis epäilyksen asteelle.

Haittavaikutusten mekanismit

PPI-lääkkeiden aiheuttama mahalaukun hapottomuus on liitetty lisääntyneeseen infektion riskiin, suoliston mikrobiomin dysbioosiin ja huonontuneeseen ravintoaineiden imeytymiseen (1,3). Mahalaukun haponerityksen vähentyminen lisää ruuansulatuskanavan yläosan kolonisaatiota suolistobakteereilla. Vaikutusten kalsiumin imeytymiseen on arveltu pääosin selittävän osteoporoosiriskin lisääntymisen. Toisaalta PPI-lääkkeiden on epäilty lisäävän luunmurtumariskiä ilman osteoporoosia vaikuttamalla suoraan osteoklasteihin (4). Vaikutuksilla B₁₂-vitamiinin, raudan ja magnesiumin imeytymiseen voi myös olla kliinistä merkitystä. Mekanismi mahdolliseen lisääntyneeseen riskiin sairastua munuaisten vajaatoimintaan (interstitiaalinen nefriitti), dementiaan tai sydän- ja verisuonitauteihin on epäselvä (3).

PPI-lääkkeillä on varsin vähän kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Huolta on herättänyt omepratsolin ja esomepratsolin vaikutus sytokromi 450:een ja sen myötä mahdollisesti klopidoogreelin tehon väheneminen ja sydäntapahtumien lisääntyminen (1,3). Toisaalta taas lääke voimistaa esimerkiksi sitalopraamin ja essitalopraamin vaikutuksia. PPI-lääkkeet näyttäisivät hidastavan myös esimerkiksi metotreksaatin eritystä munuaisten kautta, mikä on huomioitava käytettäessä suuriannoksista metotreksaattia syöpien hoidossa. Mahahapon erityksen väheneminen voi huonontaa joidenkin lääkkeiden, kuten tyrokseenin, itrakonatsolin, atatsanaviirin ja dipyridamolin imeytymistä, mutta parantaa esimerkiksi digoksiinin ja nifedipiinin imeytymistä (6). Kalsiumsitraatti imeytyy mahan happamuudesta riippumatta, joten se saattaa olla hyvä valinta, mikäli potilas käyttää kalsiumkorvaushoitoa.

Mahalaukun hapottomuus johtaa keskeisimmän haponeritystä säätelevän hormonin,

gastriinin, liikaeritykseen. Hypergastrinemia vaikuttaa troofisesti ruuansulatuskanavan limakalvoon, ja siksi PPI-lääkityksen on epäilty voivan lisätä ruuansulatuskanavan syöpien riskiä. PPI-lääkkeiden käytön on todettu aiheuttavan mahalaukun neuroendokriinisten (ECL) solujen hyperplasiaa ja lisäävän mahalaukun runkoosan hyvänlaatuisten fundusrauhaspolyyyppien esiintymistä. PPI-lääkkeiden käytön ja ruuansulatuskanavan neoplasioiden kausaalisuutta ei ihmisten osalta ole kuitenkaan pystytty osoittamaan (3). Toisaalta PPI-lääkkeet näyttäisivät vaikuttavan myönteisesti joidenkin pahanlaatuisten kasvainten hoidossa hillitsemällä suoraan syöpäsolujen jakautumista ja lisäämällä solunsalpaajahoidon tehoa (7).

Pitäisikö käyttöä välttää?

Edellä kuvatut epäillyt PPI-lääkityksen vakavat haittavaikutukset ovat tulleet ilmi havainnoivissa tutkimuksissa, joiden tieteellistä laatua on arvosteltu huonoksi tai jopa erittäin huonoksi (8). Kaikkien sekoittavien tekijöiden poissulkeminen on ollut käytännössä mahdotonta. Potilaan sydänperäisiä ylävatsa- tai rintakipuja saatetaan pitää vatsaperäisinä ja hoitaa PPI-lääkkeillä, mikä johtaa näiden käyttäjien sydäntapahtumien lisääntymiseen (4).

Laajan meta-analyysin mukaan myös PPI-lääkkeiden yhteyttä keuhkokuumeeseen on yliarvioitu (9). Lansopratsolilla on osoitettu olevan myös antiviraalisia vaikutuksia, mikä vähentää ylähengitystieinfektioita ja keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita (10). Isossa, satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa omepratsolin käyttö ei lisännyt klopidoogreelin ja asetyylihalisyylihapon (ASA) yhdistelmää käyttävien potilaiden sydäntapahtumien tai sydänkuoleman riskiä puolen vuoden seurannassa (11). Ruuansulatuskanavan verenvuotoja oli omepratsoliryhmässä selvästi vähemmän. Lisääntynyttä kuolemanriskiäkään ei ole voitu tieteelliseltä laadultaan hyvässä tutkimuksessa vahvistaa (12). Varsin yksimielisiä ollaan siitä, että PPI-lääkkeiden käyttöön liittyy lisääntynyt riski sairastua *Clostridioides difficile* aiheuttamaan suolistotulehdukseen (13).

TAULUKKO. Eri protonipumpun estäjien teho suhteessa omepratsoliin (17).

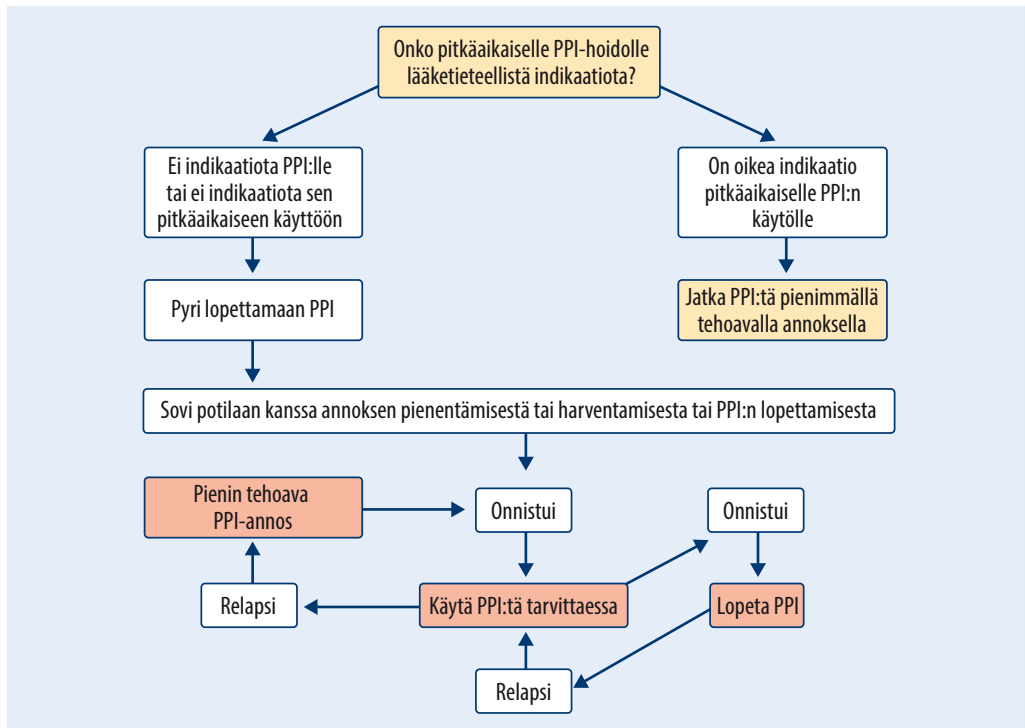
Protonipumpun estäjä	Vastaava omepratsoliannos
Pantopratsoli 20 mg	4,5 mg
Lansopratsoli 15 mg	13,5 mg
Omepratsoli 20 mg	20 mg
Esomepratsoli 20 mg	32 mg
Rabepratsoli 20 mg	36 mg

Vuosia kestäneissä etenevissä tutkimuksissa, joissa on verrattu antirefluksikirurgiaa PPI-lääkitykseen, ei läikehoitoryhmässä ole pitkäaikaisesta päivittäisestä käytöstä huolimatta ilmennyt enempää vakavia haittavaikutuksia kuin kirurgisen hoidon ryhmässä (14). Isossa 17 500 sydänpotilasta käsittävässä etenevässä tutkimuksessa pantopratsolia saaneilla potilailla ei esiintynyt kolmen vuoden seurannassa enempää haittavaikutuksia kuin lumelääkityillä lukuun ottamatta lievästi lisääntynyttä riskiä sairastua suolistoinfektioihin (15).

PPI-lääkkeiden oikea käyttö

Vaikka tieteellinen näyttö PPI-lääkkeiden pitkäaikaiskäytön haitoista on epävarmaa, ei se tarkoita sitä, etteikö kausaalisuutta voisi olla. Tavallisesti nämä lääkkeet ovat erinomaisia, ja oikein käytettynä niiden hyödyt ohittavat monin verroin niihin liitetyt mahdolliset haitat. Koska kuitenkin vakaviakin haittoja on epäilty, tulisi PPI-lääkkeiden turhaa käyttöä välttää ja käyttää niitä vain selvän lääketieteellisen käyttöaiheen mukaan. Joskus tämä hyväksyttävä lääketieteellinen käyttöaihe voi tietysti olla hoitokoelu, esimerkiksi refluksitautia epäiltäessä tai ylävatsavaivaisen potilaan hoitaminen. Hoitokoelujakson jälkeen on arvioitava hoitovaste ja hoitavan lääkärin harkittava, onko pidempiaikaiseen käyttöön perusteita. Pitkäaikaisessa käytössä tulisi pyrkiä pienimpään vaikuttavaan lääkeannokseen. PPI-lääkkeiden turha käyttö aiheuttaa myös potilaalle ja yhteiskunnalle turhia kuluja.

Annokset. PPI-lääkkeet vaikuttavat tehokkaimmin, kun mahalaukun limakalvon katesoluja stimuloidaan aterialla haponeritykseen.



KUVA 2. Protonipumpun estäjien (PPI) käytön arviointi ja hoidon purkaminen (3).

Sen vuoksi PPI-lääke kannattaa ottaa noin puoli tuntia ennen ateriaa (6). Aamulla ennen ruokailua otettu lääke näyttäisi tutkimusten mukaan estävän haponeritystä parhaiten. Mikäli potilas kärsii hankalista yöaikaisista refluksi-oireista, voidaan muutakin ajankohtaa harkita. Eri PPI-lääkkeiden haponeritystä estävä teho vaihtelee, mikä on huomioitava hoitovastetta arvioitaessa tai siirryttäessä valmisteesta toiseen (TAULUKKO). PPI-lääkkeiden annostarve on yksilöllinen. Osa ihmisistä on sytokromi 2C19 -entsyymien polymorfian vuoksi niin sanottuja nopeita metaboloijia, ja he tarvitsevat tavanomaista merkittävästi suuremman PPI-annoksen.

Käyttö glukokortikoidilääkityksen yhteydessä. Vaikka lääkäreillä on yleinen tapa määrätä PPI-lääkitys glukokortikoidihoidon aikana vatsan limakalvon suojalääkkeeksi, ei ole olemassa vakuuttavaa tutkimusnäyttöä, joka puoltaisi tätä käytäntöä avohoitopotilaiden osalta (6). Sairaalahoidossa oleville glukokortikoidihoitoa saaville potilaille ja niille avohoitopotilaille, jotka glukokortikoidihoidon lisäksi käyttävät samanaikaisesti tulehduskipu-

lääkettä, suositellaan PPI-lääkkeiden käyttöä ulkusprofylaksina. Mikäli potilaalla on todettu osteoporoosi tai hänellä on selkeitä riskitekijöitä sairastua osteoporoosiin, ei pitkäaikaista PPI-hoitoa tule määrätä kevein perustein. Koska vaihtoehtoja on, kannattaa klopidoogreelia käyttävän potilaan PPI-lääkkeeksi valita ensisijaisesti pantopratsoli, lansopratsoli tai rabepratsoli (1). Nämä estävät sytokromi P450-CYP2C19-entsyymiä vähemmän kuin omepratsoli tai esomepratsoli.

Hoitokokeiluna aloitetun PPI-lääkkeen kliininen vaste tulisi tarkistaa 2–4 viikon kuluttua lääkekuurin aloituksesta, ja hoitavan lääkärin tulisi silloin arvioida, onko lääkehoidon jatkaminen perusteltua ja jos on, millä annoksella. Vaikka kyseessä olisi alle 55-vuotias potilas eikä hälyttäviä oireita todettaisi, ei aiemmin tutkimattoman ylävatsaoireen (dyspepsia) – toisin kuin refluksioireiden – hoitamista PPI-lääkkeellä suositella yhtäjaksoisesti neljää viikkoa pidempään ilman tarkempia selvityksiä. PPI-lääkitystä ei kannata hoitokokeiluna edes aloittaa sellaisiin vatsan alueen oireisiin (esimerkiksi ripuli, vaihteleva suolen toiminta,

alavatsakivut), joihin siitä ei voida olettaakaan olevan hyötyä. Vaikeaa atrofista gastriittia sairastavien potilaiden mahahapon erityis on voimakkaasti vähentynyt. Siten PPI-lääkkeistä ei ole hyötyä heidän ylävatsavaivojensa tai refluksoireidensa hoidossa.

Lääkityksen purkaminen

Ennen kuin pitkäaikaista PPI-hoitoa harkitaan purettavaksi, on arvioitava lääkityksen tarve. Vaikeaa, endoskooppisesti dokumentoitua erosiivista esofagiittia (luokat C ja D) sairastavat potilaat tarvitsevat yleensä pysyvän PPI-lääkityksen ja joskus varsin isojaakin annoksia. Potilaan mahdollinen lisääntynyt riski saada ruuansulatuskanavan yläosan verenvuoto ilman PPI-lääkitystä tulee myös arvioida (16). Onko anamneesissa ruuansulatuskanavan yläosan verenvuotoja? Käyttääkö potilas runsaasti tulehduskipulääkkeitä? Käyttääkö potilas samanaikaisesti useampaa antitromboottista valmistetta? Käyttääkö potilas samanaikaisesti glukokortikoidihoitoa ja tulehduskipulääkkeitä tai pientä ASA-lääkitystä? Monet, etenkin iäkkäät ja monisairaant mini-ASA:n käyttäjät, hyötyvät PPI-suojasta.

Lääkityksen vähentäminen asteittain. Pitkäaikainen PPI-lääkkeiden käyttö saa aikaan seerumin gastriinipitoisuuden suurenemisen. Gastriinin kiihdyttämä mahahapon erityis jatkuu jonkin aikaa vielä lääkehoidon päätyttyä, ja lääkehoidon äkillinen lopettaminen voi johtaa refluksi- tai ylävatsaoireiden pahenemiseen. Tämän mahahapon erityksen rebound-ilmiön vuoksi yli kahdeksan viikon PPI-hoidon lopetuksen tai pienimmän tehokkaan ylläpitoannoksen määrittämisen tulee tapahtua aina asteittain lääkannosta pienentäen. Asteittaisen pienennyksen myötä iso osa, jopa 50–88 % refluksitautipotilaista, tulee hyvin toimeen alkuperäistä ylläpitohoitoa pienemmällä annoksella. Kun ylläpitoannosta on asteittain pienennetty, jopa 80 % potilaista voidaan hoitaa tarvittaessa otettavalla PPI-lääkkeellä (3). Lääkehoidon jälkeisessä haponerityksen ja refluksoireiden lisääntymisessä on yksilöllisiä eroja, ja oireiden mahdollinen paheneminen riippuu myös käytössä olleesta lääkannoksesta sekä

Ydinasiat

- » Protonipumpun estäjät ovat käytetyimpiä lääkkeitä ja yleensä turvallisia.
- » Pitkäaikaisen käytön aihe on aina arvioitava huolellisesti, ja mahdollisten vakavien haittojen välttämiseksi on pyrittävä pienimpään tehokkaaseen annokseen.
- » Kun käyttöaiheet ovat oikeat, protonipumpun estäjien hyödyt ylittävät selvästi mahdolliset haitat.

sen kestosta. Käytännössä pitkäaikainen PPI-lääkehoito kannattaa purkaa asteittain 4–8 viikon aikana.

KUVASSA 2 esitetään toimintamalli pitkäaikaisen PPI-hoidon purkamiseksi. Tukihoitona voidaan hoitoa purettaessa käyttää tarvittaessa otettavaa histamiini 2 -reseptorin salpaajaa, antasidia, algiinihappoa tai sukralfaattia.

Lopuksi

PPI-lääkkeet ovat oikein käytettyinä erinomaisia ja turvallisia lääkkeitä. Koska niiden käyttöön on kuitenkin liitetty vakavienkin haittavaikutusten mahdollisuus, tulee PPI-lääkkeiden pitkäaikaiskäytön perustua selvään lääketieteelliseen käyttöaiheeseen ja käytössä on pyrittävä pienimpään mahdolliseen tehoavaan annokseen. ■

MATTI RISTIKANKARE, LT, apulaisylilääkäri
HUS, Vatsakeskus

VASTUUTOIMITTAJA
Niina Matikainen

SIDONNAISUUDET
Matti Ristikankare: Korvaukset kongressi- ja seminaarikuluista (Olympus, Mediq)

KIRJALLISUUTTA

1. Jenkins D, Modolell I. Proton pump inhibitors. *BMJ* 2023;383:e070752.
2. Suomen lääketilasto 2023. Helsinki: Kela, Fimea. www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/150089/Suomen_laaketilasto_2023.pdf.
3. Helgadottir H, Björnsson ES. Problems associated with deprescribing of proton pump inhibitors. *Int J Mol Sci* 2019;20:5469.
4. Edinoff AN, Wu NW, Parker K, ym. Proton pump inhibitors, kidney damage, and mortality: an updated narrative review. *Adv Ther* 2023;40:2693–709.
5. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut Liver* 2017;11:27–37.
6. Dutta AK, Jain A, Jearth V, ym. Guidelines on optimizing the use of proton pump inhibitors: PPI stewardship. *Indian J Gastroenterol* 2023;42:601–28.
7. Matsumura S, Ishikawa T, Yoshida J, ym. Proton pump inhibitors enhance the antitumor effect of chemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancers* 2022;14:2395.
8. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152:706–15.
9. Wang CH, Li CH, Hsieh R, ym. Proton pump inhibitors therapy and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18:163–72.
10. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, ym. A new strategy with proton pump inhibitors for the prevention of acute exacerbations in COPD. *Ther Adv Respir Dis* 2011;5:91–103.
11. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, ym. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909–17.
12. Lo CH, Ni P, Ma W, ym. Association of proton pump inhibitor use with all-cause and cause-specific mortality. *Gastroenterology* 2022;163:852–61.
13. Wombwell E, Chittum ME, Leeser KR. Inpatient proton pump inhibitor administration and hospital-acquired clostridium difficile infection: evidence and possible mechanism. *Am J Med* 2018;131:244–9.
14. Tristão LS, Tustumi F, Tavares G, ym. Fundoplication versus oral proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Esophagus* 2021;18:173–80.
15. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, ym. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology* 2019;157:682–91.
16. Targownik L, Fisher D, Saini S. AGA clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: expert review. *Gastroenterology* 2022;162:1334–42.
17. Graham DY, Tansel A. Interchangeable use of proton pump inhibitors based on relative potency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:800–8.