

# A hosszú távú protonpumpagátló kezelés következményei felnőtteken

Igaz Iván dr.<sup>1</sup> ■ Simonyi Gábor dr.<sup>2</sup>  
Balogh Sándor dr.<sup>3</sup> ■ Szathmári Miklós dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Budapest

<sup>3</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Alapellátási Intézet, Pécs

A protonpumpagátlók az utóbbi évtizedekben a savfüggő kórképek kezelésének élvonalbeli gyógyszereivé váltak. Megkérdőjelezhetetlen hatékonyságuk ellenére azonban ezek a szerek nem veszélytelenek, az utóbbi időszakban számos közlemény született hosszú távú mellékhatásaikkal kapcsolatban. A felmerült lehetséges mellékhatások között a csonttörések fokozott kockázata, a csökkent B<sub>12</sub>-vitamin-, illetve magnéziumszint, valamint a *Clostridium difficile*-fertőzés emelhető ki. Tekintettel arra, hogy a protonpumpagátlók világszerte egyre nagyobb számban kerülnek felírásra, nagyon fontos a tartós szedésük következtében fellépő mellékhatások ismerete mind a szakorvosok, mind az alapellátásban dolgozó orvosok számára. A szerzők ebben az összefoglaló közleményben a protonpumpagátlók hosszú távú lehetséges mellékhatásait ismertetik, hangsúlyozva azt, hogy ezeket a szereket csak megfelelő, szigorú indikációval szabad tartósan alkalmazni.

Orv Hetil. 2018; 159(19): 735–740.

**Kulcsszavak:** protonpumpagátló, *Clostridium difficile*, osteoporosis, dementia, tüdőgyulladás

## Adverse effects of long-term proton-pump inhibitor therapy on adults

In the last few decades, proton-pump inhibitors have become the mainstay of the treatment of acid-related disorders. Despite their efficacy, these drugs are not without risks. Recently several articles have been published on their long-term adverse effects. Among these adverse effects, the higher risk of bone fractures, the vitamin B<sub>12</sub> and magnesium deficiencies and the higher risk of *Clostridium difficile* infection may be relevant. As these drugs are prescribed more and more frequently all over the world, the knowledge of the long-term adverse effects is very important not only for the specialists but for the general practitioners as well. In this review, the authors discuss the recent findings in this field, emphasising that the long-term use of these drugs must be based on an adequate and strong indication.

**Keywords:** proton pump inhibitor, *Clostridium difficile*, osteoporosis, dementia, pneumonia

Igaz I, Simonyi G, Balogh S, Szathmári M. [Adverse effects of long-term proton-pump inhibitor therapy on adults]. Orv Hetil. 2018; 159(19): 735–740.

(Beérkezett: 2018. január 27.; elfogadva: 2018. február 20.)

### Rövidítések

AIN = akut interstitialis nephritis; CDAD = *Clostridium*-asszociált hasmenés; CgA = kromogranin-A; ECL = (enterochromaffin-like) enterokromaffinszerű; GERD = gastrooesophagealisreflux-betegség; PPI = (proton-pump inhibitor) protonpumpagátló

A savszekréció-gátlók között hatékonyságban első helyen álló protonpumpagátlók (PPI-k) a savfüggő kórképek kezelését alapvetően megváltoztatták. A PPI-k irre-

verzibilisen és szelektíven gátolják a savképződés utolsó fázisának kulcsenzimjét, a H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-ázt, ezáltal hatékonyságuk a korábban alkalmazott szereket (antacidák, H<sub>2</sub>-receptor-blokkolók) messze meghaladja. A PPI-k alkalmazására elsősorban peptikus fekélybetegség, refluxbetegség (GERD) és a *Helicobacter pylori*-eradikációs terápia esetében kerül sor. Ideális esetben a kezelés nem haladja meg a néhány hónapos időtartamot, azonban tartós panaszok esetén, illetve bizonyos állapotokban (például szövődményes GERD) a hónapokig, akár évekig tartó alkalmazás sem ritka.

Nemzetközi adatok alapján a PPI-k forgalma az elmúlt években jelentősen megnőtt. Egy amerikai tanulmány szerint a járóbeteg-ellátásban történő PPI-felírás 2002 és 2009 között csaknem megduplázódott [1]. Bár magyarországi adatok nem állnak rendelkezésre, a hazai gyógyszerfelírási szokások is minden bizonnyal illeszkednek ebbe a nemzetközi trendbe. A rövid távú PPI-terápia vitathatatlan előnyei mellett az utóbbi években számos közlemény született a hosszan tartó PPI-terápia mellékhatásaival kapcsolatban. Ebben az összefoglaló közleményben a tartós PPI-terápia lehetséges mellékhatásait vesszük sorra.

## Hypergastrinaemia és szövettani változások a gyomorban

A gyomor savszekréciójának bármely okból történő csökkenése esetén hypergastrinaemia lép fel, amely általában mérsékelt fokú, és fiziológias válasznak tekinthető. A PPI-k az enterokromaffinszerű (ECL-) sejtek stimulációjával, ezáltal a kromogranin-A (CgA) szintjének növelésével okoznak hypergastrinaemiát. Bár a tartósan emelkedett gasztrinszint szerepet játszhat az ECL-sejtek proliferációjában, a szakirodalomban ellentmondó adatok vannak arra vonatkozóan, hogy a PPI-terápia hatására hogyan változik ezen sejtek száma, kialakul-e hyperplasia vagy sem. Az, hogy a PPI-k hatására fellépő hypergastrinaemia carcinoid tumorok kialakulásához vezetne, nem bizonyított [2].

Egy 2017-es metaanalízisben a tartós PPI-szedés és az atrophias gastritis között egyértelmű összefüggést találtak azzal, hogy a *Helicobacter pylori*-fertőzés additív kockázatot képez [3].

Több munkacsoport foglalkozott a tartós PPI-kezelés és a gyomorrák közötti összefüggéssel, az eredmények azonban ellentmondásosak. Egy friss hongkongi közlemény szerint a tartós PPI-kezelésben részesülő *Helicobacter pylori*-pozitív betegek gyomorrák szempontjából magasabb kockázatnak vannak kitéve, mint azok, akik H<sub>2</sub>-receptor-antagonistát szednek [4].

Valószínű az összefüggés a tartós PPI-használat és a felső tápcsatornai endoszkópos vizsgálatok során gyakran látott fundusmirigyopolipok (fundic gland polyps) kialakulása között. A PPI-k tartós szedése közel 4-szeresére emeli kialakulásuk kockázatát, ugyanakkor a tartós PPI-terápia felfüggesztése e polipok regressziójához vezet. A fundusmirigyopolipok kialakulásának mechanizmusa nem ismert, mindazonáltal rosszindulatú elfajulásuk extrém ritka, ezért klinikai jelentőségük csekély [5].

## Vas- és B<sub>12</sub>-felszívódási zavar, magnéziumhiány

Az intragasztrikus pH növelésével a PPI-k ronthatják a vas felszívódását a duodenumból, ugyanakkor ez a hatás valószínűleg nem számottevő, és nincs meggyőző bizo-

nyíték arra, hogy a tartós PPI-kezelés vashiányhoz vezetne.

A tápanyagokban lévő B<sub>12</sub>-vitamin fehérjéhez kötött állapotban található, fő forrása a tojás és a húskok. A B<sub>12</sub>-vitamin-hiány előfordulása az életkor előrehaladtával nő. Az idősebb korban fellépő B<sub>12</sub>-vitamin-hiány fő oka a csökkent gyomorsav-elválasztás következtében fellépő csökkent felszívódás, mert a vízben oldódó B<sub>12</sub>-vitamin felszívódásához a savas közeg elengedhetetlen. A csökkent savszekréció hatására a vékonybélben is növekszik a béltartalom pH-ja, s ez elősegítheti a vékonybél bakteriális kontaminációját, amely szintén ronthatja a B<sub>12</sub>-vitamin felszívódását. Számos tanulmányban vizsgálták a B<sub>12</sub>-vitamin-hiány és a savszekréció-gátlók közötti összefüggést. Rövid távú PPI-kezelés esetében a B<sub>12</sub>-vitamin felszívódásának zavara csak kismértékben jelentkezik, azonban hosszan tartó PPI-kezelés esetén, különösen idősebb betegekben a szérumban B<sub>12</sub>-vitamin-szintjének csökkenése gyakran előfordul. Fiatalabb betegekben azonban a tartós PPI-kezelés hatására a szérumban B<sub>12</sub>-szint jellemzően nem változik, ami valószínűleg azzal van összefüggésben, hogy idősebb korban a gyomornyálkahártya egyébként is gyakran sorvad, amit az alkalmazott savcsökkentés tovább ronthat [6].

Néhány kutatócsoport összefüggést talált a tartós PPI-terápia és a magnéziumhiány között. Ennek hátterében valószínűleg felszívódási zavar állhat. A PPI következtében fellépő magnéziumhiány előfordulási gyakorisága nem ismert, mindenesetre potenciálisan súlyos állapotot idézhet elő (szívritmuszavar, tetania), ezért tartós PPI-kezelés előtt a szérumban magnéziumszintjének ellenőrzése szükséges, különösen egyidejű diuretikus kezelés esetében [6].

## Csonttörések és osteoporosis

Az utóbbi években számos tanulmány mutatott ki összefüggést a tartós PPI-kezelés és az időskori csonttörések között. Randomizált, kontrollált vizsgálatok ugyanakkor nem történtek az összefüggés vizsgálatára. Az eset-kontroll vizsgálatok között is jelentős különbség van abban a tekintetben, hogy milyen PPI-t, milyen adagban, illetve mennyi ideig alkalmaztak. A vizsgálatok igazolták, hogy a hosszú távú PPI-kezelés a csonttörések fokozott kockázatával jár, és ez a kockázat a PPI-dózis emelésével, illetve a kezelés időtartamával arányosan nő. Az eset-kontroll tanulmányok mellett számos kohorsz tanulmány is született a témában. Egy kanadai multicentrikus osteoporosis-tanulmányban (Canadian Multicenter Osteoporosis Study) 9423 beteg 10 éven keresztül tartó követése során jutottak arra, hogy a PPI-használat 40%-os kockázatnövekedést okoz a csonttörések vonatkozásában [7]. Egy nemrég megjelent közleményben stroke-on átesett betegek kapcsán a tartós PPI-kezelés és az osteoporotikus csípőtáji és csigolyatörések között egyértelmű összefüggést írtak le [8]. A tartós PPI-szedés és az osteoporosis közötti összefüggést nem minden kutatócsoport tudta

igazolni. Barrett-metaplasia miatt tartós PPI-terápiában részesülő betegek körében végzett vizsgálat során arra jutottak, hogy az osteoporoticus csonttörések kockázata ebben a beteganyagban nem volt emelkedett az átlagpopulációhoz képest [9]. Egy 2017-ben megjelent amerikai tanulmányban sem tudták igazolni a tartós PPI-szedés és az osteoporosis közötti összefüggést [10]. Bár úgy tűnik, hogy egyértelmű összefüggés van a PPI-szedés és a fokozott osteoporoticus csonttörési rizikó között, ennek pontos oka idáig nem tisztázott. Arra, hogy a kalcium intestinalis felszívódását a savcsökkentők rontanák, nincs egyértelmű bizonyíték. Lehetséges mechanizmusként merült fel, hogy a PPI-k tartós szedése fokozná az elesések, ezáltal közvetve a csonttörések kockázatát. Egy angol tanulmányban nem találtak összefüggést az elesések kockázata és a PPI-szedés között [11]. Perifériás vérből izolált osteoclast és osteoblast prekursor sejteken végzett vizsgálat során merült fel, hogy a PPI-k ezen sejtek működésének befolyásolásával, a csontszövet turnover csökkenésével fejthetik ki hatásukat [12]. Aból a megfigyelésből kiindulva, hogy allergiás betegeknek, akik a PPI mellett H<sub>1</sub>-receptor-antagonistát is kaptak, ritkábban volt megfigyelhető osteoporoticus csonttörés, felmerült még a PPI-k hatására történő fokozott hisztamin kibocsátás szerepe is mint lehetséges ok [13]. Egy 2015-ben megjelent tanulmányban a tartós PPI-szedés enyhe hyperparathyreosist okozó hatását vetették fel [14].

### *Clostridium difficile*-fertőzés és dysbacteriosis

Az antibiotikumasszociált hasmenések okozójaként – különösen idősebb korban – kiemelt jelentőséggel bír a Gram-pozitív, anaerob, spóráképző baktérium, a *Clostridium difficile*. A betegség spektruma igen széles, gyakori az enyhe vagy középsúlyos hasmenés, azonban az életet veszélyeztető szepszis vagy toxikus megacolon sem ritka. A fertőzés hátterében a magasabb életkor, a betegség fellépése előtt nem sokkal alkalmazott antibiotikum mint fő rizikófaktor mellett az elmúlt évtizedben merült fel a PPI-k szerepe. A PPI-szedés és a *Clostridium* asszociálta hasmenés (CDAD) közötti összefüggés tárgyában számos eset-kontroll tanulmány született. Egy brit vizsgálatban a CDAD és a savcsökkentő terápia közötti összefüggést vizsgálva azt találták, hogy mind a PPI-k, mind a H<sub>2</sub>-receptor-antagonisták tartós alkalmazása esetén nő a CDAD kockázata. Ezzel szemben egy kanadai vizsgálatban nem találtak összefüggést a PPI-k tartós alkalmazása és a fellépő CDAD között idősebb betegek esetében [15, 16]. Egy 2018-as metaanalízis a PPI-szedés és a CDAD, illetve a vékonybél bakteriális kontaminációja között egyértelmű összefüggést talált, a kettő közötti ok-okozati összefüggés azonban egyelőre még nem tisztázott [17]. A *Clostridium difficile* spórái nem savérzékenyek, túlélésüket a savcsökkentő terápia érdemben nem befolyásolja, azonban a kórokozó vegetatív formájának

túlélését a hatékony savcsökkentő terápia következtében fellépő magasabb intragasztrikus pH elősegítheti [18]. Egy lehetséges magyarázat szerint a PPI-kezelés hatására felborulhat a bélflóra bakteriális egyensúlya a *Streptococcus*ok javára, ami a szervezetet az enterális fertőzésekkel szemben fogékonyabbá teheti [19].

### Közösségben szerzett és nosocomialis pneumonia

Több munkacsoport foglalkozott a PPI-terápia és a közösségben szerzett pneumonia közötti összefüggéssel. Az a hipotézis, hogy a PPI-k az intragasztrikus pH növelésével a gyomor bakteriális kolonizációját elősegítve közvetve fokozzák a légutak bakteriális fertőzésének kockázatát, egyértelműen nem igazolódott, az ezzel kapcsolatos eredmények ellentmondásosak. A közlemények egy részében a PPI-terápiában részesülő betegek a közösségben szerzett pneumonia szempontjából veszélyeztetettebbek, mint a PPI-t nem szedő kontrollok. Megfigyelték, hogy a PPI-szedés és a közösségben szerzett pneumonia közötti összefüggés rövid távú terápia esetén kifejezettebb, illetve egy kutatócsoport azt találta, hogy nagyobb PPI-dózisok esetén fokozott kockázat áll fenn [20]. Egy 2015-ben publikált metaanalízis igazolta a közösségben szerzett pneumonia emelkedett kockázatát a PPI-terápia alatt azzal, hogy ez a kockázat abban az esetben a legkifejezettebb, ha a PPI-t a pneumonia fellépése előtti 30 napon belül kezdték el [21]. Egy 2016-os brit kohorsz tanulmányban a PPI-szedés és a közösségben szerzett pneumonia közötti összefüggést megerősítették ugyan, de azt találták, hogy a pneumonia kockázata számos esetben már a PPI-szedést megelőzően fennállt [22]. Egy 2017-es kutatásban cystás fibrosisban szenvedő betegek esetében azt találták, hogy tartós PPI-terápia mellett a kórházi kezelést igénylő légúti fertőzések kockázata nő [23]. A nosocomialis pneumonia és a PPI-terápia közötti összefüggéssel kapcsolatban is születtek közlemények. Stroke-ban szenvedő betegek esetében azt találták, hogy a profilaktikus PPI-terápia a nosocomialis pneumonia kockázatát növelte [24]. Egy retrospektív kohorsz tanulmányban szív-műtéten átesett betegeknek vizsgálták a nosocomialis, posztoperatív pneumonia előfordulását. A PPI-t szedő csoportban a nosocomialis pneumonia kockázatát magasabbnak találták a H<sub>2</sub>-receptor-blokkolót szedő csoporthoz képest [25].

### Interstitialis nephritis

A PPI-k és az akut interstitialis nephritis (AIN) összefüggésével csak néhány közlemény foglalkozik. Több retrospektív vizsgálatban azt találták, hogy az akut interstitialis nephritis kockázata PPI-k szedése esetén fokozott, ugyanakkor az eltérés nem volt szignifikáns, és a kutatók arra sem terjedtek ki, hogy mennyi ideig alkalmazták a PPI-t a vesebetegség fellépése előtt. Egy új-zélandi ku-

tatócsoport megállapította, hogy PPI-terápia esetén az AIN kockázata az életkor előrehaladtával nő [26]. A gyógyszer indukálta AIN hátterében a gyógyszer vagy annak valamilyen metabolitja által okozott idioszinkráziás reakció áll; a gyógyszer elhagyására a vesekárosodás általában visszafordítható, azonban a betegek egy részében a veseműködés nem tér vissza a kiindulási értékre [27]. Az utóbbi években két mértékadó tanulmány is foglalkozott a tartós PPI-szedés és az AIN összefüggésével, erős evidenciát nem sikerült igazolni [28, 29]. Tekintettel arra, hogy az esetek nem elhanyagolható részében az AIN tünetmentesen zajlik, nem kerül felismerésre, ezért krónikus formába történő progresszió is előfordulhat, tartós PPI-szedés esetén krónikus vesekárosodás is kialakulhat [29]. A PPI-k szedése és a krónikus vesekárosodás közötti összefüggés tehát nem egyértelmű és minden részletében egyelőre még nem tisztázott.

## Dementia

A dementia és a PPI-terápia közötti összefüggés ez idáig a PPI-k hosszú távú hatásai között a legkevésbé vizsgált terület. Az első olyan kutatást, amelyben a PPI-terápia és a dementia közötti esetleges összefüggést vizsgálták, Németországban végezték 2015-ben. Ebben az epidemiológiai kutatásban azt találták, hogy a PPI-kezelés és a dementia bármely formája között összefüggés van. A terápia időtartamát ebben a vizsgálatban nem értékelték [30]. Nagyobb betegcsoportban történt vizsgálatban a PPI-t szedők közt szintén magasabb demenziarizikót találtak [31]. A PPI-terápia és a dementia kialakulása közötti összefüggést állatkísérletes modellen is megkísérelték igazolni. Állatkísérletes körülmények között a PPI-k a vér-agy gáton átjutva a microglia lizoszómáinak protonpompáit gátolják, és a pH lúgos irányba történő eltolódása a lizoszómák proteázfunkcióját rontja. A leírt mechanizmus végső soron Alzheimer-kór kialakulásához vezethet [32]. Egy másik munkacsoport a lanzoprazol hatását vizsgálta *in vitro* és *in vivo*. A kutatócsoport az amiloid metabolizmusát vizsgálta, és azt találta, hogy kísérletes körülmények között a lanzoprazol beavatkozik ebbe a folyamatba, ami elméletileg az Alzheimer-kór patogenetikai hátterét is részben magyarázhatja. A szakirodalomban egyelőre rendelkezésre álló adatok alapján a PPI-terápia és a dementia közötti ok-okozati összefüggés egyértelműen nem állapítható meg [33]. A felvetés mindenesetre nagyon érdekes, további vizsgálatok szükségesek a kérdés tisztázására.

## Cardiovascularis hatások

Az érfal simaizomsejtjeiben található  $H^+/K^+$ -ATP-áznak kulcsszerepe van az intracelluláris pH fenntartásában, ezért felmerült, hogy a PPI-k ezen enzim befolyásolásával az erekre is hatást tudnak kifejteni. Laboratóriumi patkánymodellen az omeprazol érfalsimaizomra kifejtett relaxáns hatását írták le. E hatás hátterében valószínűleg

a vascularis nitrogén-monoxid (NO) megnövekedett termelése áll, azonban a pontos mechanizmus nem ismert. A szívizomban található  $H^+/K^+$ -ATP-ázt emberi szívizomsejtben is kimutatták. A PPI-k feltételezhetően az intracelluláris pH csökkentésével változtatják meg a szívizomsejtek elektromechanikus tulajdonságait [34].

A PPI-k cardiovascularis hatását az ischaemiás szívbeteg körében gyakran alkalmazott klopidozrel és a PPI-k közötti gyógyszer-interakciók szempontjából is vizsgálták. A PPI-k csökkentik a klopidozrel hatását, amit a CYP2C19 gátlásával érnek el. Azt, hogy a PPI-k önmagukban is képesek növelni a cardiovascularis kockázatot, számos kutatócsoport igazolta.

Egy 2015-ös kutatásban azt találták, hogy a tartós PPI-terápiában részesülők 16%-kal magasabb kockázatnak vannak kitéve myocardialis infarctus szempontjából, mint a  $H_2$ -receptor-blokkolót szedő kontrollcsoport. A PPI-k cardiovascularis kockázatot növelő hatása valószínűleg nem a thrombocytáaggregáció befolyásolásán, hanem az érfal simaizomzatára gyakorolt hatáson keresztül érvényesül [35].

A PPI-k arrhythmiát kiváltó hatása valószínűleg nem közvetlenül, hanem a korábban tárgyalt magnéziumhiányon keresztül érvényesül. Tartós PPI-szedés esetén a szérumban magnéziumszint rendszeres kontrollja szükséges, alacsonyabb szérumszint esetében mihamarabbi magnéziumpótlás és a PPI-terápia felfüggesztése javasolt. Több kutatócsoport igazolta a szívizomsejtek intracelluláris  $Ca^{2+}$ -szintjének emelkedett szintjét PPI-k hatására *in vitro*. Az intracelluláris  $Ca^{2+}$ -szint-emelkedést a PPI-k valószínűleg a kalciumcsatornák gátlása útján érik el. A szívritmuszavarok molekuláris mechanizmusában szerepet játszhat az intracelluláris  $Ca^{2+}$ -szint növekedése is, *in vivo* azonban ezeket az eredményeket idáig nem sikerült reprodukálni [34].

A legfrissebb metaanalízisben – amely 2017-ben jelent meg, és az elmúlt 26 év angol nyelvű közleményeit dolgozza fel – a szerzők a PPI-szedés és a magasabb cardiovascularis kockázat közötti összefüggést igazolták [36].

## Gyógyszer-interakciók

A cardiovascularis események és a stroke primer, illetve szekunder prevenciójában széles körben alkalmazott thrombocytáaggregáció-gátló kezelés mellé, azok gastrointestinalis mellékhatásai (gastroduodenalis fekélyek, manifeszt vagy okkult vérzés, perforáció) miatt különösen a magas kockázatú csoportokban (65 év feletti életkor, korábbi fekélybetegség, egyidejű szteroidkezelés, antikoagulálás) a nemzetközi irányelvek kiegészítő savcsökkentő terápiát javasolnak. A leghatékonyabb gastroprotekciónak a standard dózisú PPI-terápia bizonyult. Farmakokinetikai vizsgálatok igazolták ugyanakkor, hogy a klopidozrel hatását az egyidejű PPI-terápia a CYP2C19 enzim gátlásán keresztül csökkenti. E gyógyszer-interakció klinikai jelentősége kérdéses, úgy tűnik, hogy a gastrointestinalis vérzés szempontjából magasabb



kockázatú betegek esetében a PPI-k előnyei meghaladják az esetleges kockázatokból származó hátrányokat [37]. Klopidozrelt szedő betegeknél mindenesetre érdemes olyan PPI-t választani (pantoprazol), amelyek a CYP2C19-et nem gátolják. Az acetilszalicilsav esetében káros érdemi mellékhatást egy friss metaanalízis PPI-vel történő tartós együtt szedés esetében nem tudott igazolni [38]. Japán szerzők a direkt trombininhibitor dabigatran hatáscsökkenését vetették fel PPI-t szedő betegekben [39]. A warfarin és a PPI közötti interakció szintén a CYP2C19 gátlásán keresztül valósul meg. Warfarinnal antikoagulált betegen ezért PPI-szedés esetén ezt az INR beállításakor indokolt figyelembe venni, illetve ebben az esetben is a pantoprazol a megfelelő választás [40].

## Cirrhosis

Cirrhosisban szenvedő pácienseknél gyakran kerül során protonpumpagátló alkalmazására portális gastropathiából történő vérzés kockázatának csökkentésére. Bizonyíték arra vonatkozóan ugyanakkor, hogy ebben a betegcsoportban a PPI-k csökkentenék a vérzés kockázatát, nem áll fenn, sőt a tartós PPI-terápia fokozhatja a kontaminált vékonybél szindróma kockázatát és dekompenzált cirrhosisban a spontán bakteriális peritonitis és a hepaticus encephalopathia kockázatát is. Az egyetlen jelenleg elfogadott indikációja a PPI-knek a cirrhosisban szenvedő betegek esetében a nyelőcsővarix ligatióját, illetve szklerotizálását követő rövid (10–12 napos) terápia, amely a beavatkozást követően kialakult fekélyek gyógyulását javítja [37].

## Megbeszélés

A PPI-k bevezetése a klinikai gyakorlatba közel 40 éves múltra tekint vissza. Azóta a savfüggő kórképek kezelésében hatásosságuk megkérdőjelezhetetlen, és számtalan esetben bizonyítást nyert. Ezeket a savcsökkentőket azonban a lehetséges mellékhatások miatt indokolt átgondoltan alkalmazni. Vannak egyértelmű esetek, amikor hosszú távú PPI-kezelésre van szükség, például Barrett-nyelőcső vagy eosinophil oesophagitis eseteiben. A refluxbetegség kezelésében a hazai gasztroenterológiai gyakorlatban az úgynevezett step-down módszer terjedt el, amely a kezdeti, nagyobb PPI-dózis fokozatos csökkentését jelenti a panaszmentességig, amikor a gyógyszer lehetőleg el kell hagyni. Mindazonáltal gyakran kerül sor a PPI-k indokolatlan, illetve hosszan tartó alkalmazására például funkcionális dyspepsia vagy epés reflux eseteiben, elsősorban a háziorvosi gyakorlatban. A hosszan tartó PPI-terápia lehetséges következményei között vannak bizonyított, illetve valószínű és lehetséges mellékhatások. Az, hogy mennyi időnek kell eltelnie e mellékhatások jelentkezéséig, még nem ismert teljesen, mindenesetre az indokolatlan és a szükségesnél hosszabb ideig tartó alkalmazásuk mindenképpen kerülendő. A 60

év feletti páciensek esetében a PPI-k alkalmazásának rendszeres felülvizsgálata javasolható, és amennyiben csak lehetséges, a gyógyszert fokozatos dóziscsökkentés mellett el kell hagyni, illetve más savcsökkentő terápiával (például H<sub>2</sub>-receptor-antagonista) vagy bevonószer alkalmazásával célszerű helyettesíteni.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* A közlemény megírásában valamennyi szerző részt vett, a végleges változatot a szerzők elolvasták és jóváhagyták.

*Érdekeltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

## Irodalom

- [1] Rotman S, Bishoop T. Proton pump inhibitor use in the US ambulatory setting, 2002–2009. *PLoS ONE* 2013; 8: e56060.
- [2] Boyce M, van den Berg F, Mitchell T, et al. Randomised trial of the effect of a gastrin/CCK2 receptor antagonist on esomeprazole-induced hypergastrinaemia: evidence against rebound hyperacidity. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017; 73: 129–139.
- [3] Li Z, Wu C, Li L, et al. Effect of long-term proton pump inhibitor administration on gastric mucosal atrophy: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2017; 23: 222–228.
- [4] Cheung KS, Chan EW, Wong AY, et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut* 2018; 67: 28–35.
- [5] Martin FC, Chenevix-Trench G, Yeomans ND, et al. Systematic review with meta-analysis: fundic gland polyps and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 44: 915–925.
- [6] Corsonello A, Lattanzio F, Bustacchini S. Adverse events of proton pump inhibitors: potential mechanisms. *Curr Drug Metab*. 2017 Dec 7. doi: 10.2174/1389200219666171207125351. [Epub ahead of print]
- [7] Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, et al. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*. 2013; 24: 1161–1168.
- [8] Lin SM, Yang SH, Liang CC, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of osteoporosis and fracture in stroke patients: a population-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2018; 29: 153–162.
- [9] Kumar S, Drake MT, Schleck C, et al. Incidence and predictors of osteoporotic fractures in patients with Barrett's oesophagus: a population-based nested case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46: 1094–1102.
- [10] Targownik LE, Goertzen AL, Luo Y, et al. Long-term proton pump inhibitor use is not associated with changes in bone strength and structure. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112: 95–101.
- [11] Cea-Soriano L, Johansson S, García Rodríguez LA. Risk factors for falls with use of acid-suppressive drugs. *Epidemiology* 2013; 24: 600–607.
- [12] Costa-Rodrigues J, Reis S, Teixeira S, et al. Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. *FEBS J*. 2013; 280: 5052–5064.
- [13] Abrahamsen B, Vestergaard P. Proton pump inhibitor use and fracture risk – effect modification by histamine H1 receptor blockade. Observational case-control study using National Prescription Data. *Bone* 2013; 57: 269–271.

- [14] Hinson AM, Wilkerson BM, Rothman-Fitts I, et al. Hyperparathyroidism associated with long-term proton pump inhibitors independent of concurrent bisphosphonate therapy in elderly adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63: 2070–2073.
- [15] Nagy E. What do we know about the diagnostics, treatment and epidemiology of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in Europe? *J Infect Chemother.* 2018; 24: 164–170.
- [16] Villafuerte-Gálvez JA, Kelly CP. Proton pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection: association or causation? *Curr Opin Gastroenterol.* 2018; 34: 11–18.
- [17] Naito Y, Kashiwagi K, Takagi T, et al. Intestinal dysbiosis secondary to proton-pump inhibitor use. *Digestion* 2018; 97: 195–204.
- [18] McCarthy DM. Proton pump inhibitor use and *Clostridium difficile* colitis: cause or coincidence? *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46: 350–353.
- [19] Takagi T, Naito Y, Inoue R, et al. The influence of long-term use of proton pump inhibitors on the gut microbiota: an age-sex-matched case-control study. *J Clin Biochem Nutr.* 2018; 62: 100–105.
- [20] Hermos JA, Young MM, Fonda JR, et al. Risk of community-acquired pneumonia in veteran patients to whom proton pump inhibitors were dispensed. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 33–42.
- [21] Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2015; 10: e0128004.
- [22] Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. *BMJ* 2016; 355: i5813.
- [23] Ayoub F, Lascano J, Morelli G. Proton pump inhibitor use is associated with an increased frequency of hospitalization in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology Res.* 2017; 10: 288–293.
- [24] Arai N, Nakamizo T, Ihara H, et al. Histamine H<sub>2</sub>-blocker and proton pump inhibitor use and the risk of pneumonia in acute stroke: a retrospective analysis on susceptible patients. *PLoS ONE* 2017; 12: e0169300.
- [25] Bateman BT, Bykov K, Choudhry NK, et al. Type of stress ulcer prophylaxis and risk of nosocomial pneumonia in cardiac surgical patients: cohort study. *BMJ* 2013; 347: f5416.
- [26] Blank ML, Parkin L, Paul C, et al. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int.* 2014; 86: 837–844.
- [27] Toth-Manikowski S, Grams ME. Proton pump inhibitors and kidney disease – GI upset for the nephrologist? *Kidney Int Rep.* 2017; 2: 297–301.
- [28] Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33: 331–342.
- [29] Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol.* 2016; 29: 611–616.
- [30] 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: 419–428.
- [31] Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol.* 2016; 73: 410–416.
- [32] Fallahzadeh MK, Borhani Haghghi A, Namazi MR. Proton pump inhibitors: predisposers to Alzheimer disease? *J Clin Pharm Ther.* 2010; 35: 125–126.
- [33] Moayyedi P, Lewis MA. Proton pump inhibitors and dementia: deciphering the data. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112: 1809–1811.
- [34] Zhu W, Hong K. Potential cardiovascular risks of proton pump inhibitors in the general population. *Int Heart J.* 2017; 58: 163–166.
- [35] Shah NH, LePendou P, Bauer-Mehren A, et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS ONE* 2015; 10: e124653.
- [36] Shiraev TP, Bullen A. Proton pump inhibitors and cardiovascular events: a systematic review. *Heart Lung Circ.* 2018; 27: 443–450.
- [37] Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* 2016; 14: 179.
- [38] Dahal K, Sharma SP, Kaur J, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors in the long-term aspirin users: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Ther.* 2017; 24: e559–e569.
- [39] Kuwayama T, Osanai H, Ajioka M, et al. Influence of proton pump inhibitors on blood dabigatran concentrations in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythm.* 2017; 33: 619–623.
- [40] Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf.* 2014; 37: 201–211.

(Igaz Iván dr.,  
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083  
e-mail: igaz.ivan@gmail.com)

Az Orvosi Hetilap 2018, 159, 532. oldalán (13. szám) megjelent OH-Kvízre  
helyes megfejtés nem érkezett.