



Linnéuniversitetet

Kalmar Växjö

Fakulteten för hälso- och livsvetenskap

Examensarbete

Protonpumpshämmande läkemedel och dess koppling till inflammatoriska tarmsjukdomar

En litteraturstudie



Namn: Sofia Olsson Malmström
Handledare: Kristina Magnusson
Termin: vårtermin 2025
Ämne: Farmaci
Nivå: Grundnivå
Kurskod: 2FA03E

Protonpumpshämmande läkemedel och dess koppling till inflammatoriska tarmsjukdomar

Sofia Olsson Malmström

**Examensarbete i Farmaci 15hp
Filosofie Kandidatexamen
Farmaceutprogrammet 180hp
Linnéuniversitetet, Kalmar**

Handledare: Lektor, Kristina Magnusson

Linnéuniversitetet
Inst. för kemi och biomedicin
SE-391 82 KALMAR

Examinator: Professor, Cornelia Witthöft

Linnéuniversitetet
Inst. För kemi och biomedicin
SE-391 82 KALMAR

Sammanfattning

Inledning: Protonpumpshämmande läkemedel (PPI) så som omeprazol används vid syrastörningar i magsäcken då de minskar saltsyrautsöndringen till magsäcken genom hämning av H⁺/K⁺-ATPas vilket höjer pH-värdet i lumen. Under långvarig användning kan en dysbios utvecklas och därmed en ökad risk för bakteriella infektioner så som *Clostridium difficile* vilket kunnat kopplats till inflammatorisk tarmsjukdom (IBD). IBD är en autoimmun sjukdom där Crohns sjukdom, ulcerös kolit och mikroskopisk kolit ingår och ger symtom som blod- och slemblandad avföring, trötthet och buksmärter. Patofysiologin bakom sjukdomen är inte helt känd men studier tyder på att det finns en koppling med vissa läkemedel och rökning.

Syfte: Arbetet syftade till att studera om koppling finns mellan användning av PPI och utveckling av IBD.

Metod: En litteraturoversikt av fem vetenskapliga artiklar utvalda i databasen Pubmed gjordes. Kriterier som ställdes på artiklarna var att de skulle vara originalartiklar som publicerats mellan åren 2015–2025. Artiklarna skulle behandla användning av protonpumpshämmande läkemedel som potentiell riskfaktor för utveckling av inflammatorisk tarmsjukdom. Studier som endast inkluderat barn exkluderades och även studier där andra sjukdomar än IBD studerats.

Resultat: I fyra av de valda artiklarna, varav en som tog hänsyn till protopatisk bias, fanns det en ökad risk att drabbas av IBD vid användning av PPI. I två av dessa studier studerades endast mikroskopisk kolit och i de studierna var även oddskvoten högst. I artikeln som tog hänsyn till protopatisk bias fanns en ökad risk att drabbas även då lag-period genomförts. Den femte artikeln var den enda artikeln där jämförelse gjordes mellan PPI och annat magsyrahämmande läkemedel där hänsyn togs till protopatisk bias. Resultatet i den femte artikeln visade en ökad risk att drabbas de två första åren av PPI-användning men därefter var PPI-användning inte associerad med IBD-diagnos.

Slutsats: Av fem vetenskapliga artiklar visade alla en ökad risk att drabbas av IBD de första åren efter av PPI-användning. I två av studierna togs hänsyn till att användningen av PPI skulle kunna bero på feltolkade symtom som varit tidiga tecken på IBD och den ena studien visade ändå på en ökad risk trots fyraårig lag-period. Den andra, av dessa två studier, visade dock inte på en ökad incidens efter lagperiod bland PPI-användarna jämfört med kontrollerna som använde ett annat magsyrahämmande medel. PPI-användning kan alltså vara kopplad till utvecklingen av IBD och då troligen genom den dysbios som läkemedlet orsakar vid långvarig användning. PPI ska användas då behovet finns och med lämplig indikation men då fördömligt under kortaste möjliga perioden och sedan trappas ut för att undvika allvarliga biverkningar såsom utveckling av sjukdomar.

Nyckelord

Protonpumpshämmare. Inflammatorisk tarmsjukdom. Riskfaktor. Dysbios. Gastrointestinal.

ABSTRACT

Introduction: Proton pump inhibitors (PPI) aim to reduce acid-secretion into the stomach which can be used to treat ulcer, gastroesophageal reflux disease and dyspepsia. Histamine-2-receptorinhibitor (H2RA) are another group of acid-suppressing drugs which can be used for the same indication. PPI are prodrugs that are activated due to the low pH in the stomach and will bind to the H⁺/K⁺-ATPas, proton pump, in the parietal cells which inhibits the pump from secreting hydrochloric acid to the stomach. A long-term use of PPI such as omeprazole may lead to dysbiosis and induce the risks of enteric infection. Enteric infection is a risk factor for inflammatory bowel diseases such as Crohn's disease, ulcerative colitis and microscopic colitis which are chronic inflammatory diseases. They cause inflammation in the bowel which causes fever, blood- or mucus containing diarrhea and abdominal pain.

Aim: This literature study aimed to investigate if there is a connection between PPI-use and the development of IBD.

Methods: Through a search of the scientific database Pubmed, five scientific articles were selected for this study. The inclusion criteria required that the studies focus on adults and had been published between 2015 and 2025. Excluded studies were reviews, studies conducted exclusively on children or those involving diseases other than IBD and medications other than acid-suppressing drugs.

Results: Among the five articles, two focused on the diagnosis of microscopic colitis, both demonstrating a higher odds ratio for diagnosis among the users of PPI. Lansoprazole exhibited the highest odds ratio in these studies. Of the remaining three studies, two accounted for protopathic bias. One of these studies reported a 38% increased risk of being diagnosed with IBD following PPI use, after a four-year lag period. Another study compared PPIs with other acid-suppressive medication. In the early event analysis, conducted prior to the lag period, PPI use was associated with a 36% higher risk of diagnosis compared to the alternative drug. However, the late analysis, performed after the lag period, revealed no substantial difference between the two drugs. The final study found that individuals diagnosed with IBD were up to three times more likely to have been users of PPIs within the three years preceding their diagnosis.

Conclusion: All but one study indicated an elevated risk of IBD-diagnosis associated with the use of PPI. The exception was a study that compared PPIs with another acid-suppressive medication exhibiting a similar mechanism of action. PPIs have been considered a potential contributor to dysbiosis due to their mechanism of action which is to inhibit the H⁺/K⁺-ATPas enzyme, which reduces the acid secretion to the stomach – a mechanism shared by the alternative drug. PPIs are frequently prescribed and sometimes lack clear medical indications. The absence of indication may suggest that the symptoms that lead to the prescription can be early manifestations of IBD. IBD is characterized by a prolonged diagnostic process, with a median duration of eight months for the diagnosis of Crohn's disease and four months for the diagnosis of ulcerative colitis. This delay can explain the observed peak of PPI during the year preceding the diagnosis. The same study also reported that the IBD-diagnosed participants were more likely to have been PPI users within the three years preceding the diagnosis – a time frame longer than the median duration to diagnosis.

FÖRKORTNINGAR

IF	intrinsic factor
GERD	gastroesofageal refluxsjukdom
H2RA	histamin-2-receptorantagonister
PPI	protonpumpshämmande läkemedel
IBD	inflammatorisk tarmsjukdom
CD	Crohns sjukdom
UC	ulcerös kolit
CC	kollagen kolit
LC	lymfocytär kolit
NSAID	icke-steroid antiinflammatoriskt läkemedel
SSRI	selektiv serotoninåterupptagshämmare
5-ASA	5-aminosalicylsyra
NF κ B	nuclear factor kappa B
TNF- α	tumörnekrosfaktor alfa

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

INTRODUKTION	- 1 -
<i>Kort om matspjälkningsapparaten med inriktning mot magsäck och tarmar</i>	<i>- 1 -</i>
<i>Syra-relaterade sjukdomar och behandlingar</i>	<i>- 1 -</i>
<i>Protonpumpshämmande läkemedel</i>	<i>- 2 -</i>
<i>Inflammatoriska tarmsjukdomar</i>	<i>- 3 -</i>
SYFTE	- 4 -
MATERIAL OCH METOD	- 5 -
RESULTAT	- 6 -
<i>Tabell I. Ingående artiklars syfte, tidsomfång och antal deltagare.</i>	<i>- 6 -</i>
<i>Studie 1: Regular Use of Proton Pump Inhibitor and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: Pooled analysis of 3 Prospective Cohorts (36)</i>	<i>- 7 -</i>
<i>Studie 2: Proton Pump Inhibitor Use Before and After a Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease (37)</i>	<i>- 8 -</i>
<i>Studie 3: Significant association between the use of different proton pump inhibitors and microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study (38)</i>	<i>- 9 -</i>
<i>Studie 4: Proton-pump inhibitors are associated with an increased risk of microscopic colitis: a population-based study and review of the literature (39)</i>	<i>- 10 -</i>
<i>Studie 5: Proton pump inhibitors and the risk of inflammatory bowel disease: population-based cohort study (40)</i>	<i>- 11 -</i>
DISKUSSION	- 13 -
TACK	- 17 -
REFERENSER	- 18 -

INTRODUKTION

Förskrivningen av protonpumpshämmande läkemedel ökar både nationellt och internationellt under de senaste 5 åren (1). Protonpumpshämmande läkemedel har dessutom på senare tid börjat misstänkas ha koppling till utveckling av flera sjukdomar inklusive njursjukdomar och gastrointestinala sjukdomar (2,3).

Kort om matspjälkningsapparaten med inriktning mot magsäck och tarmar

Matspjälkningsapparaten där mat spjälkas och absorberas, inkluderar munnen, svalg, esofagus, magsäcken, tunntarmen och tjocktarmen. Förutom dessa organ ingår även gallblåsa, lever och pankreas i matspjälkningsprocessen och inkluderas därför också i samlingsbegreppet. Maten sönderdelas av mekaniska och kemiska faktorer det vill säga genom tuggande och av enzymer och kemiska ämnen så att födan sedan kan absorberas i tarmarna (4). När maten tuggats och svalts och passerar det genom esofagus ner till magsäcken. Maten i magsäcken stimulerar frisättning av saltsyra och slem. Under den cefaliska fasen av matspjälkningen utsöndras saltsyra och intrinsic factor (IF) från parietalcellerna till magsäcken. IF stimulerar i sin tur chief-cellerna till frisättning av pepsinogen. Vid stimuli av maten kommer H^+/K^+ -ATPas-pumpar i parietalcellerna att aktiveras och det sker en frisättning av saltsyra till magsäckens lumen som sänker pH-värdet. Utöver ovan nämnda substanser är de parakrina substanserna histamin och somatostatin också essentiella. Histamin verkar stimulerande på H^+/K^+ -ATPas-pumpen och ökar därmed saltsyrafrisättningen medan somatostatin verkar inhiberande på samma pump. Magsäckens sura miljö underlättar sönderdelning av födan och verkar bakteriedödande. När födan sönderdelats kommer en peristaltisk våg att förflytta maginnehållet mot den nedre sfinktern där innehållet kommer tömmas ut i tunntarmen. I tunntarmen frisätts bikarbonat från pankreas som kommer höja pH-värdet för att inte skada cellerna i tunntarmen vilka är känsligare för det mycket låga pHt. Från gallblåsan och pankreas frisätts galla och enzymer som bryter ner kolhydrater, fett och proteiner till molekyler som kan absorberas. Tjocktarmens främsta uppgift är att lagra och koncentrera tarminnehållet, det vill säga reabsorbere vätska och har även en viktig flora (4). Tarmfloran består av bakterier och andra mikroorganismer som förutom nedbrytning av föda också verkar skyddande för vårt immunförsvar. Förutom kosten kan vissa läkemedel påverka normalfloran och därmed tarmarnas funktion (5).

Syra-relaterade sjukdomar och behandlingar

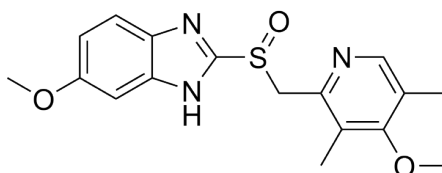
Sjukdomar som ulkus, gastroesofageal refluxsjukdom (GERD) och dyspepsi kan behandlas med saltsyranedsättande medel som protonpumpshämmare. Ulkus kan vara kopplad till *Helicobacter pylori* (HP)-infektion eller användning av vissa läkemedel som icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) vilket kan leda till obalans i slemhinnan i magen. Om ulkus är HP-påvisad behandlas detta med antibiotika samt protonpumpshämmande läkemedel (6). GERD är en vanlig sjukdom kopplad till störd syrautsöndring. Symtom som halsbränna och smärta försämrar ofta livskvaliteten för individen och behandlas främst med protonpumpshämmare eller histamin typ 2 receptorblockerare (H2RA) (7). Dyspepsi har en prevalens på över 20% i världen men trots det är patofysiologin fortfarande oklar. Symtomen vid dyspepsi är främst smärta, illamående och uppblåsthet. Behandlingen likt andra syrastörningar syftar till att minska saltsyra-utsöndringen genom protonpumpshämmande läkemedel och H2RA (8).

H2RA som famotidin är en kompetitiv inhibitor på histamin 2-receptorer på protonpumpen. Genom att binda till receptorn och hindra den naturliga liganden

histamin från att binda kommer inte stimulering ske av H^+/K^+ -ATPas pumpen vilket leder till en minskande syra-utsöndring från parietalcellerna ut i magsäcken och saltsyran minskar i magsäcken (9).

Protonpumpshämmande läkemedel

Protonpumpshämmande läkemedel (PPI) minskar saltsyraproduktionen i magsäcken och är därför lämpliga läkemedel för behandling av magsår, inflammation i matstrupen samt vid sura uppstötningar (10). PPI fungerar som prodrugs, vilket innebär att de är inaktiva i sin ursprungliga form. De aktiveras i magsäcken av det låga pH-värdet, till sulfonamid och sulfensyra. De aktiva formerna har en reaktiv sulfatgrupp som kan binda till protonpumpen, H^+/K^+ -ATPas, cysteinrester. Den kovalenta bindningen till enzymerna hämmar enzymet och dess katalytiska funktion. Magsyran minskar eftersom det hämmande enzymet H^+/K^+ -ATPas, även kallad protonpumpen, i magens parietalceller inte kan utsöndra saltsyra till magsäcken (9). Genom att göra magsaften mindre sur kan besvär kopplade till syrasekretionen minskas. I Sverige finns läkemedelssubstanserna omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol och esomeprazol (11).



Figur 1 Strukturformel för protonpumpshämmaren omeprazol

Indikationerna för PPI är kopplade till syra-relaterade störningar såsom GERD, profylax mot NSAID-/coxib-inducerade magsår, HP-negativa magsår samt sjukdomar som Zollinger Ellisons syndrom. Trots läkemedlens goda effekt finns studier som tyder på ökade risker för allvarliga biverkningar vid användning. Pneumoni, tarminfektion kopplad till störd tarmflora, njurpåverkan samt frakturer i höfter och kotor är allvarliga biverkningar där koppling tycks finnas (12,13). En störd tarmflora kan kopplas till långvarig PPI-användning där pH-värdet i magen är högre än normalt. En minskad surhet i maglumen har associerats med ökad risk att drabbas av bakterieinfektion av *Clostridoides difficile* (tidigare *Clostridium difficile*), *Streptococcaceae* och *Micrococcaceae*. Studier har även visat på en förändrad sammansättning av tarmmikrobiota med en lägre mångfald och färre antal bakterier samt innehåll av bakterier som normalt finns i saliven och inte vanligtvis i tarmen (14–16).

En ökad förskrivning av PPI i världen som inte motsvarar samma ökning av indikationerna leder till en misstänkt överförskrivning (17). I en review-artikel som publicerades år 2023 inkluderades 65 artiklar där PPI-användare i 23 länder studerats. Dessa 65 studier inkluderade totalt 28 miljoner användare vilket motsvarar strax över 23% av den vuxna populationen i världen där många är långtidsanvändare (mer än ett års användning). De vanligaste indikationerna (framgick i 32 artiklar) var profylaktiskt vid användning av NSAID, kortikosteroider, trombocyttaggregationshämmare och kemoterapi medan de näst vanligaste orsakerna till förskrivning var GERD och dyspepsi. Av användarna kunde man däremot se att över 2,8 miljoner individer använde

PPI utan eller med en otydlig indikation vilket motsvarade nästan 15% av användarna i dessa studier (18). År 2023 var läkemedelsgruppen, medel mot magsår och GERD, topp åtta av förskrivna läkemedelsgrupper i alla vuxna åldrar och kön i Sverige. Samma år var omeprazol den näst vanligaste förskrivna läkemedelssubstansen bland kvinnor och sjätte vanligaste bland män och mer förskriven bland äldre personer över 65 år (19).

Inflammatoriska tarmsjukdomar

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) är ett samlingsbegrepp för ulcerös kolit (UC), Crohns sjukdom (CD), oklassificerad kolit samt mikroskopisk kolit som inkluderar kollagen kolit och lymfocytär kolit. Sjukdomen karakteriseras av inflammation i mukosan i tarmen vilket kan orsaka smärta, feber, lös avföring med blod eller slem samt viktnedgång och allmänpåverkan. Besvären kommer ofta i skov och kräver då i regel behandling, bortsett från lymfocytär kolit där enstaka attacker är vanligare än skov. Förutom behandling av akuta skov kan viss underhållsbehandling ibland också krävas (20,21).

Beroende på var inflammationen sitter klassas den olika och behandlas därefter. Vid UC ses en inflammation i rektum och även till viss del i kolon. Den kan ha en mer eller mindre utbredning vilken även kan variera över tid. CD innebär en inflammation i hela mag-tarmkanalen även om utbredningen kan variera och frisk slemhinna kan förekomma. CD är inte heller begränsad till själva slemhinnan utan sitter djupare i tarmväggen. Mikroskopisk kolit är ett samlingsnamn för inflammation i kolon som ger diarré där de vanligaste tillstånden är kollagen och lymfocytär kolit. Den största skillnaden mot CD och UC är att slemhinnan kan vara normal eller nästan helt normal men förändringarna kan påvisas genom biopsier där ytepitiet är skadat och det finns en kronisk inflammation i *lamina propria* (21).

Förutom feber, allmänpåverkan och magsmärter kan inflammationen orsaka anemi och elektrolytstörningar varför man vid misstanke bör uppsöka sjukvården för rätt diagnos. Vid misstanke tar man förutom Hb-, albumin- och CRP- också faeces-prover för att detektera avvikande normalflora. Rektoskopi eller koloskopi används ofta för att bedöma utbredningen och lokaliseringen av inflammationen (20). De autoimmuna tillstånden, främst CD och UC, kan också leda till svårare komplikationer så som stenoser, fistlar och abscesser medan allvarliga komplikationer vid mikroskopisk kolit är ovanligt (20,21). Likt de andra IBD-tillstånden ger mikroskopisk kolit blodiga diarréer, ofta kronisk, samt magsmärter, viktnedgång och trötthet. Många patienter med mikroskopisk kolit lider även av andra autoimmuna sjukdomar som celiaki, tyroideasjukdomar och diabetes mellitus (21).

Prevalensen för IBD i Sverige uppskattas till 1% vilket anses vara ett av de länder med hög förekomst av IBD. En incidensökning har upptäckts i andra länder tillhörande Asien vilket möjliggör en viss miljöfaktor (20). Prevalensen skulle kunna vara högre då studier visat att drabbade individer ofta går med symtomen länge, median för CD och UC är åtta månader respektive fyra månader innan diagnos ställs (22).

Behandling sker i form av olika läkemedel beroende på typ av IBD. Vid mikroskopisk kolit är budesonid förstahandsvalet medan vid UC är mesalazin eller steroiderna betametason, budesonid och prednisolon förstahandsval. Budesonid, betametason och prednisolon är kortikosteroider var effekt delvis är okänd. Syftet med läkemedlen är att efterlikna kroppseget kortison vilket hämmar utsöndring av proinflammatoriska faktorer

och bidra till en antiinflammatorisk effekt (23). Vid CD ger man inte mesalazin men steroiderna används (24). Mesalazin, eller 5-aminosalicylsyra (5-ASA) eller mesalamin som det också kallas verkar genom att hämma aktiviteten av nuclear factor kappa B (NF- κ B) vilket resulterar i ett undertryckande av syntesen av den inflammatoriska mediatoren prostaglandin och därmed dämpar inflammationsresponsen (25). I andra hand ges azatioprin, adalimumab eller infliximab både vid UC och CD (20,21,24). Azatioprin är en immunomodulator som hämmar immunresponsen (26). Adalimumab och infliximab dämpar inflammationen genom att dämpa överuttryckt pro-inflammatoriskt TNF- α . Genom antikroppar mot cytokin TNF- α undertrycks aktiveringen av inflammatoriska svar och därmed dämpas inflammationen (9,27). Vid svåra skov kan patienten behöva vårdas på en enhet där intravenös vätska kan ges samt kontroll och provtagning kan utföras dagligen (20).

Det är inte helt klarlagt vad som orsakar inflammationen vid CD och UC men det finns teorier om att kroppens immunförsvar reagerar på tarmens normalflora hos en del individer. Tarmens bakterieflora, mukosan samt tarmepitelets skyddande funktion verkar vara viktigt men kan också påverkas av yttre faktorer. Förändringar i tarmen kan orsaka sjukdom. Riskfaktorer som rökning och antibiotikabehandling har man sett framförallt ökar risken för CD (20). Orsaken till mikroskopisk kolit är inte heller helt känd men en rådande uppfattning finns om att en koppling finns med bakterieinfektioner, gallsaltsmalabsorption, celiaki samt läkemedelsanvändning. Läkemedel som skulle kunna orsaka tillståndet är främst PPI, NSAID och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) (21).

Studier tyder på att relationen mellan PPI och IBD skulle kunna bero på dysbios, dvs att den normala balansen av mikroorganismer i tarmen är störd. Trots att patofysiologin inte är helt känd misstänks inflammationen kunna utvecklas som en interaktion mellan kroppseget försvar och mikrobiell påverkan. Där mikrobiomet verkar mest aktivt, det vill säga tjocktarmen, verkar också inflammationen bli mest påtaglig. Prover vid IBD har visat en minskad mångfald av antiinflammatoriska bakterier men ökad mängd av patogena arter som *C. difficile* i tarmen. Ett sänkt immunförsvar, en minskad andel antiinflammatoriska bakterier tillsammans med en högre andel patogena mikrober, skulle kunna öka risken att drabbas av inflammation (28,29). *C. difficile*-infektion verkar vara vanligare bland IBD-diagnostiserade individer enligt vissa studier, där IBD anses vara en riskfaktor för bakterieinfektionen (14,30). Andra studier tyder på att bakterieinfektioner kan associeras med ökad risk att senare utveckla IBD (31,32). Vissa studier tyder på att PPI orsakar dysbios och därmed ökar risken för infektioner som kan bidra till utvecklingen av IBD (15,33). Andra studier tyder på att PPI-användning beror på feltolkade symtom som visat sig varit tidiga tecken på IBD, det vill säga att kopplingen beror på protopatisk bias (34,35)

SYFTE

Litteraturstudien syftar till att studera om det finns en korrelation mellan användande av protonpumpshämmande läkemedel och utvecklingen av inflammatoriska tarmsjukdomar.

MATERIAL OCH METOD

Litteraturarbetet är en systematisk litteraturöversikt som har inneburit en sammanställning av vetenskapliga artiklar baserade på kvantitativa metoder.

Samtliga artiklar hittades på plattformen Pubmed. Inklusionskriterier som ställdes på artiklarna var att de skulle vara publicerade mellan åren 2015-2025 och deltagarna i studierna skulle vara över 18 år. Utöver det eftersöktes prospektiva studier där deltagarna inte diagnostiserats med IBD men använt sig av PPI eller retrospektiva studier där deltagarna diagnostiserats med IBD och använt sig av PPI före diagnosen. Artiklar som exkluderades var review-artiklar, artiklar som inkluderade andra sjukdomar än de som kategoriseras som inflammatoriska tarmsjukdomar så som cancer, studier som gjorts på barn samt artiklar vars syfte var att studera individer som redan insjuknat i en inflammatorisk tarmsjukdom och använde sig av PPI. Samtliga titlar lästes in och abstract för artiklar som motsvarade examensarbetets syfte studerades. Totalt gjordes tre sökningar mellan 13-24 januari 2025.

Den första sökningen utfördes med fritextorden och ämnesorden ("Proton pump inhibitor") AND ("inflammatory bowel disease"). Sökningen filterades till åren mellan 2015-2025 och sju artiklar genererades. Efter att ha exkluderat artiklar som var reviewartiklar, inkluderade andra läkemedel än PPI och artiklar där inte PPI studerades som potentiell orsak till IBD återstod tre artiklar där samtliga abstract lästes och två studier motsvarade syftet i arbetet.

Vid nästa sökning används fritextorden och ämnesorden ("inflammatory bowel disease" OR "microscopic colitis" OR "Crohn's disease" OR "ulcerative colitis" OR "diversion colitis") AND ("proton pump inhibitor" OR "ppi" OR "omeprazole" OR "esomeprazole" OR "lansoprazole" OR "pantoprazole") AND ("risk" OR "risks") vilket genererade 86 artiklar efter filtrering till publicering mellan åren 2015–2025. Dubletter av redan valda studier efter första sökningen återfanns. Efter att ha exkluderat artiklar enligt ovanstående exklusionskriterier återstod åtta artiklar vars abstract lästes, tre artiklar som lästes fullständigt och två som valdes ut. Exklusionen av de fem artiklarna berodde på att studiepopulationen endast bestod av barn, var review-artiklar eller vars syfte inte var att studera PPI som möjlig orsak till en IBD-diagnos. Två av de tre lästa studierna genomfördes i samma geografiska område under samma tidsperiod vilket kan betyda att patientmaterialet skulle kunna vara samma i båda studierna eftersom båda studierna hämtade data retrospektivt från databaser. En av författarna var dessutom involverad i båda studierna. Den studien som valdes av dessa två var den studien som täckte större tidsperiod, hade fler deltagare och ett syfte som mest matchade litteraturstudien.

En tredje sökning gjordes med fritextorden och ämnesorden ("proton pump inhibitors") AND ("inflammatory bowel disease" OR "microscopic colitis" OR "Crohn's disease" OR "ulcerative colitis" OR "diversion colitis") AND ("risk" OR "risks") och efter filtrering till publicering mellan åren 2015–2025 erhöles 83 artiklar. Flera dubletter av redan valda artiklarna genererades även i detta sökresultat. Efter att ha exkluderat artiklar enligt ovanstående kriterier lästes till slut tre nya abstract varav två valdes ut till arbetet baserat på tidigare nämnda inklusions- och exklusionskriterier.

AI har använts genom att förbättra det engelska språket i method-delen av abstractet. I övrigt har AI inte använts till arbetet.

RESULTAT

Tabell I. Ingående artiklars syfte, tidsomfång och antal deltagare.

Vald studie	Författare, år land	Titel	Syfte	Tidsperiod för grunddata	Antal deltagare
Studie 1 (36)	Xia B., Yang M., Nguyen L. H., He Q., Zhen J., Yu Y., Di M., Qin X, Lu K., Kuo Z. C., He Y., Zhang C., Meng W., Yuan J. (2021) USA och Storbritannien	Regular Use of Proton Pump Inhibitor and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: Pooled analysis of 3 Prospective Cohorts	Studera kopplingen mellan regelbunden användning av PPI och utvecklingen av IBD eller någon av dess subtyper CD eller UC	Data samlad från studier genomförda mellan 1976- (NHS), 1989- (NHS II) och 2006-2010 (UK Biobank)	647 407 deltagare (469 397 deltagare från UK biobank och resterande från NHS och NHS II). 55 898 fall och 591 509 kontroller
Studie 2 (37)	Singh N., Nugent Z., Singh H., Shaffer S. R., Bernstein C. N. (2023) Kanada	<i>Proton Pump Inhibitor Use Before and After a Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease</i>	Studera kopplingen mellan den ökade PPI-användningen före IBD-diagnos inklusive orsakssamband	Data samlad 1995-2018	Totalt 5920 fall (5310 >18år) och 52 227 (46 586 kontroller >18 år)
Studie 3 (38)	Bonderup O. K., Nielsen G. L., Dall M., Pottegård A., Hallas J. (2018) Danmark	<i>Significant association between the use of different proton pump inhibitors and microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study</i>	Utforska kopplingen mellan PPI och mikroskopisk kolit och om kopplingen är beroende på behandlingstid, dos och val av PPI	Data samlad 2004-2013	10 652 fall och 101 381 kontroller
Studie 4 (39)	Abdel-Razeq R., Boustany A., Onwuzo S., Saleh M., Gupta R., Khaled H. Zeid A., Onwuzo C. N., Farhat D., Najjar M, El Alayli A., Asaad I. (2024) USA	<i>Proton-pump inhibitors are associated with an increased risk of microscopic colitis: a population-based study and review of the literature</i>	Utvärdera risken att utveckla mikroskopisk kolit eller någon av subtyperna vid PPI-användning	Data samlad 1999-2022	2210 fall och 69 312 940 kontroller
Studie 5 (40)	Abrahami D., Pradhan R., Yin H., Yanofsky R., Gibson McDonald E., Bitton A., Azoulay L. (2023) Storbritannien	<i>Proton pump inhibitors and the risk of inflammatory bowel disease: population-based cohort study</i>	Jämföra PPI-användning med H2RA-användning för att avgöra om det finns en risk att utveckla IBD	Data samlad 1990-2018	1 498 416 fall och 322 474 kontroller

Studie 1: Regular Use of Proton Pump Inhibitor and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: Pooled analysis of 3 Prospective Cohorts (36)

Studien är en poolad prospektiv studie publicerad 2021 med data från Nurses Health Study (NHS), NHS II och UK Biobank. NHS och NHS II är kohortanalyser gjorda i USA där den första började 1976 och inkluderade kvinnliga sjuksköterskor i åldrarna 30-55 år. Den andra, NHS II, inleddes 1989 och riktade sig mot kvinnliga sjuksköterskor i åldrarna 25-44 år. Vartannat år besvarade sjuksköterskorna frågeformulär om hur de levde, riskfaktorer för inflammatoriska tarmsjukdomar, journalinnehåll, läkemedelsanvändning och om de diagnostiserats med någon sjukdom. Den brittiska studien, UK Biobank, var en kohortstudie där rekrytering skedde mellan åren 2006-2010. Studierna godkändes av etiska kommittéer.

Inklusionskriterier i den prospektiva studien var användning av PPI samt avsaknad av tidigare diagnos vilken skulle kunna kategoriseras som inflammatorisk tarmsjukdom (CD och UC) eller cancer (förutom hudcancer). Från 2000 för NHS och 2001 för NHS II undersöktes deltagarna och de fick frågan om regelbunden PPI-användning definierad som minst två gånger per vecka under de senaste två åren. I UK-biobankstudien fick de själva rapportera via en touchskärm om de använde PPI regelbundet de flesta dagar i veckan den senaste månaden samt vilken sort de använt. Användningen följdes upp och kontrollerades av en sjuksköterska genom intervju. I samtliga kohortstudier fick deltagarna svara på frågor kring ålder, vikt, etnicitet, längd, rökning, om de genomgick eller hade genomgått klimakteriet, läkemedelsanvändning mot klimakteriebesvär eller andra läkemedel, alkoholkonsumtion och om de till tog multivitaminer. Deltagarna fick informera om de led av GERD, magsår antingen i magsäck eller tunntarm, gastrointestinala blödningar, hypertension, högt kolesterol eller diabetes. Utöver dessa frågor dokumenterades deltagarnas dagliga fysiska aktivitet samt deras relation till mat. All data kategoriserades efter kön, etnicitet men även vilket studie de tillhörde. Det gjordes stratifierade analyser enligt kön, ålder, BMI, rökning, alkoholkonsumtion, fysisk aktivitet, om de använde NSAID regelbundet samt indikationen för PPI-användningen. Där information fanns om vilken sorts PPI som deltagarna använde gjordes även en analys baserat på detta där de inkluderade omeprazol, lansoprazol, esomeprazol samt en grupp som kallades övriga PPI.

Efter exkludering av deltagare med cancer, IBD, ingen PPI-användning eller om de saknade data från uppföljning bestod studiepopulationen av 647 407 individer. Efter att ha tagit hänsyn till protopatisk bias och infört en lagperiod (två år) räknades uppföljningstiden i personår. Under 1 953 244 personår i NHS och NHS II (median för uppföljning i tabell II) och 3 768 339 personår (median för uppföljning i tabell II) i biobanken fann man 578 fall av CD och 1189 av UC (tabell II). I NHS fann man 112 fall av CD och 159 fall av UC (tabell II). Före hänsyn togs för andra livsstilsvariabler, läkemedelsanvändning och PPI-indikationer visade rådata en hazard ratio (HR) på 1,76 dvs att PPI-användare hade en 76% större risk för IBD jämfört mot icke PPI-användare. Efter att hänsyn togs till störfaktorer och resultatet justerades sjönk den ökade risken att drabbas av IBD vid PPI-användning från 76% till 42% (HR 1,42 95% CI 1,22-1,65). Number needed to harm (NNH) var närmare 4000 för IBD (tabell II), något högre var den för UC (tabell II) och högst var den för CD (tabell II). Resultatet visade ingen skillnad med hänsyn till kön, ålder, fetma, rökning, alkoholkonsumtion, fysisk aktivitet, dieter eller annan läkemedelsanvändning än PPI. Inte heller GERD påverkade resultatet.

En känslighetsanalys utfördes med en fyraårig lagperiod utan större skillnad (HR, 1,38; 95% CI 1,16-1,66). Efter att ha tagit hänsyn till användandet av NSAID och aspirin var resultatet liknande (HR 1,41; 95% CI 1,21-1,65). Hänsyn togs även till antibiotikaanvändning (HR 1,63; 95% CI 1,15-2,29) men endast hos NHS-deltagarna (36).

Tabell II. Andel personer med de olika diagnoserna vid regelbunden PPI-användning respektive icke PPI-användning.

	Poolad NHS kohort		UK Biobank		Metaanalys	
	Icke PPI-användare (n=168 445)	Regelbunden PPI-användare (n=9565)	Icke PPI-användare (n=423 064)	Regelbunden PPI-användare (n=46 333)	Icke PPI-användare (n=591 509)	Regelbunden PPI-användare (55 898)
Uppföljning (median) år		12		8,1		
IBD, andel (%)	0,13	0,60	0,29	0,55	0,25	0,56
NNH (95% CI)					3370 (3668-4369)	
CD, andel (%)	0,05	0,27	0,09	0,19	0,08	0,20
NNH (95% CI)					10 977 (10 943-11 910)	
UC, andel (%)	0,08	0,32	0,20	0,36	0,17	0,35
NNH (95% CI)					5369 (5126-32 614)	

Studie 2: Proton Pump Inhibitor Use Before and After a Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease (37)

Studien är en kanadensisk studie med data från The University of Manitoba IBD Epidemiology Database och inkluderar individer mellan 1984 och 2018 (då studien gjordes). Databasen inkluderar läkemedelsförskrivningar, besök till vårdinstanser samt kirurgiska ingrepp och inläggningar på sjukhus. Individer som diagnostiserats med CD eller UC 1996 eller senare matchades med tio kontroller, genom The Discharge Abstract Database, som inte led av inflammatorisk tarmsjukdom men matchade baserat på födelseår, kön och geografisk vistelseort. Genom en förskrivningsdatabas kunde PPI-användare (behövde ha minst två recept) identifieras och matchades med IBD Epidemiology-databasens resultat genom deltagarnas id-hälsonummer. IBD-diagnostiserade deltagare var tvungna att ha minst ett recept före diagnosen och totalt minst två recept registrerade. Totalt inkluderades 5919 deltagare (2611 CD och 3308 UC) samt 52 217 kontroller och inkluderade både barn och vuxna. De följde deltagarna från april 1995 eller det datum som de registrerats i Manitoba Health-databasen.

En logistisk regressionsanalys gjordes, frekvensförhållandet undersöktes samt en nested case-control study (n=4407) utfördes. Hazard regression models användes för att generera Hazard ratio för användning av antitumörnekrosfaktorer, användning av vedolizumab, utskrivningsinformation vid sjukhusinläggning med IBD som första diagnos samt IBD-relaterade operationer.

Resultatet visade att personer som diagnostiserats med IBD hade ökad användning av PPI det första året efter diagnosen. Det visade sig även att högst användning av PPI var året före diagnosen med IBD och allra högst var användningen bland CD-deltagarna. Fall-deltagarna var upp till tre gånger mer sannolika att ha använt PPI i 1-3 år före diagnosen än kontrollerna. Jämfört med kontrollgruppen var frekvensen av PPI-användning högre bland individerna som diagnostiserats med någon typ av IBD. Totalt 4407 individer med IBD inkluderades i nested case-control study varav 1068 individer använde PPI före diagnosen. Resultatet visade ingen signifikant skillnad mellan PPI-användare och icke-användare med avseende på svårighetsgraden av sjukdomen (37).

Studie 3: Significant association between the use of different proton pump inhibitors and microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study (38)

Studien publicerad 2018 utfördes i Danmark och var en populationsbaserad fall-kontroll studie. Fall-gruppen var individer som diagnostiserats med den inflammatoriska tarmsjukdomen mikroskopisk kolit, antingen kollagen kolit eller lymfocytär kolit, mellan åren 2004-2013. Kontrollgruppen bestod av individer som löpte risk för att drabbas av mikroskopisk kolit och rekryterades genom en så kallad risk-set sampling technique. Data om deltagarna hämtades via danska register som täcker en stor del av den danska befolkningen. Information som hämtades var journalinnehåll, läkemedelsanvändning och data hämtades för både fall- och kontroll-grupperna. Indexdatum för fallen var det datum som de diagnostiserats. För varje fall valdes tio kontroller, med liknande ålder och kön, vilka tilldelades samma indexdatum som det matchade fallet. Totalt 10 652 patienter med mikroskopisk kolit (6250 med kollagen kolit och 4402 med lymfocytär kolit) ingick i studiepopulationen. Kontrollerna motsvarade ungefär 10 gånger fler till antalet. Analyser gjordes för att studera störfaktorer och resultatet kunde sedan justeras för att ta hänsyn till dessa. De störfaktorer som togs i hänsyn till var användning av NSAID, läkemedel mot depression, blodtryckssänkande läkemedel, benzodiazepiner samt om det fanns en medicinsk historik av ischemisk hjärtsjukdom eller högt blodtryck.

Exponeringen för PPI ordnades efter användningsfrekvens där deltagarna fördelades i kategorierna nuvarande användning (använt inom 90 dagar före indexdatum), nyligen använt (fick ett recept för PPI inom en period på 90-365 dagar före indexdatum), tidigare använt (mer än 365 dagar före indexdatum sedan deras senaste recept) och en grupp med aldrig använt (saknades recept på PPI före indexdatum). Ingen koppling kunde göras mellan mängden PPI som använts, inte heller någon tydlig koppling mellan doser och diagnosen kunde göras.

Efter att hänsyn tagits till förväxlingsfaktorer visade oddskvoten för kollagen kolit 6,98 (tabell III) och för lymfocytär kolit 3,95 (tabell IV). Högst oddskvot för båda sjukdomsgrupperna var lansoprazol med en oddskvot motsvarande 15,74 (tabell III) respektive 6,87 (tabell IV). Vid en post hoc analys där lansoprazol-användare jämförts med icke lansoprazol-användare visade resultatet med hänsyn till riskfaktorer en oddskvot på 5,04 för deltagare med kollagen kolit och 2,38 för deltagare med lymfocytär kolit (38).

Tabell III. Rådata respektive justerat resultat för diagnosen kollagen kolit vid användning av olika PPI.

PPI-användning	Diagnostiserade (n=6250)	Kontroll (59 842)	Rå OR (95% CI)	Justerad OR (95% CI)
Aldrig använt PPI (%)	32	40 533	1,00	1,00
Ospecificerad (%)	39,52	67,73	9,17 (8,52-9,88)	6,98 (6,45-7,55)
Esomeprazol (%)	4,11	1,70	5,22 (4,40-6,20)	3,75 (3,13-4,49)
Lansoprazol (%)	27,39	3,21	20,64 (18,59-22,92)	15,74 (14,12-17,55)
Omeprazol (%)	4,56	2,55	4,23 (3,61-4,96)	3,14 (2,66-3,70)
Pantoprazol (%)	5,74	2,95	4,33 (3,75-5,00)	3,01 (2,58-3,50)

Tabell IV. Rådata respektive justerat resultat för diagnosen lymfocytär kolit vid användning av olika PPI.

PPI-användning	Diagnostiserade (n=4402)	Kontroll (41 539)	Rå OR (95% CI)	Justerad OR (95% CI)
Aldrig använt PPI	44,98	69,24	1,00	1,00
Ospecificerad	28,78	9,13	5,24 (4,80-5,72)	3,95 (3,60-4,33)
Esomeprazol	3,98	1,45	4,30 (3,52-5,24)	2,93 (2,37-3,62)
Lansoprazol	14,97	2,97	8,92 (7,84-10,15)	6,87 (6,00-7,86)
Omeprazol	4,73	2,12	3,84 (3,20-4,61)	3,01 (2,49-3,63)
Pantoprazol	7,04	9,12	3,97 (3,40-4,62)	2,60 (2,21-3,06)

Studie 4: Proton-pump inhibitors are associated with an increased risk of microscopic colitis: a population-based study and review of the literature (39)

Studien genomfördes i USA där databasen Explorys Inc. användes för att erhålla deltagare. Vuxna individer över 18 år inkluderades i studien medan de exkluderades om det hade någon annan autoimmun sjukdom än IBD. För analysen sorterades deltagarna efter diagnoserna det vill säga mikroskopisk kolit, lymfocytär kolit eller kollagen kolit. Kontrollgruppen var vuxna individer utan ovan nämnda diagnoser. Studien utfördes för att bedöma huruvida flera faktorer kan bedömas öka risken för att drabbas av mikroskopisk kolit men endast PPI-associerade data togs med i detta arbete. För att ta hänsyn till störfaktorer gjordes en multipel regressionsanalys på faktorerna: kvinnligt kön, historik av rökning och användande av PPI, NSAID och SSRI inkluderades. Från databasen inkluderades 69 315 150 individer där 670 individer diagnostiserats med mikroskopisk kolit, 800 individer med lymfocytär kolit och 740 individer med kollagen kolit.

Resultatet visade att samtliga faktorer kan öka risken för att drabbas för mikroskopisk kolit (lymfocytär och kollagen kolit). För deltagare som led av icke definierad mikroskopisk kolit, lymfocytär kolit eller kollagen kolit var den procentuella andelen användare av PPI över 50% (tabell V). I kontrollgruppen var andelen PPI-användare

under 12% (tabell V). Oddskvoten för PPI-användning var högst i gruppen med odefinierad mikroskopisk kolit och lägst i gruppen med kollagen kolit (tabell V). Det fanns en statistisk signifikant ökning av samtliga diagnoser bland PPI-användare (39).

Tabell V. Deltagarnas diagnos, användning av PPI och oddskvoten.

Sjukdom	Totalt antal deltagare	Antal och andel (%) PPI-användare	Oddskvot (95% CI)
Mikroskopisk kolit	670	390 (58,20)	4,47 (3,78-5,30)
Lymfocytär kolit	800	470 (58,75)	4,03 (3,47-4,67)
Kollagen kolit	740	420 (56,75)	3,57 (3,05-4,19)
Kontrollgrupp	69 312 940	8 032 590 (11,58)	-

Studie 5: Proton pump inhibitors and the risk of inflammatory bowel disease: population-based cohort study (40)

Studien baserades på data hämtad från UK Clinical Practice Research Datalink Gp OnLine Data som innehåller över 15 miljoner brittiska patients journal. Databasen innehåller information kring läkemedelsförskrivning, diagnostiserade sjukdomar, undersökningar som individerna gjort samt egenskaper kopplade till livsstilen. Studiepopulationen var individer som använt sig av PPI eller H2RA någon gång under åren 1990-2018.

Individer som diagnostiserats med IBD (CD, UC eller ospecificerad IBD) exkluderades från studien. Andra exklusionskriterer var användning av mesalazin eller diagnos av divertikulit, ischemisk kolit, pseudomembranös kolit eller ospecificerad kolit då dessa kan ha samma symtom och endoskopiska fynd som IBD. Även individer med Zollinger-Ellison syndrom exkluderades från studien. Kön, BMI, rökning, alkoholrelaterade sjukdomar och autoimmuna sjukdomar var några av de störkfaktorer som skulle kunna påverka utfallet av studien vilket togs hänsyn till vid analys av resultatet. Läkemedel som NSAID, hormonella läkemedel för postmenopaus eller som preventivmedel, gliptiner och statiner var också störkfaktorer vilka hänsyn togs till. Resultatet justerades också efter indikationer PPI förskrivits för som magsår, Baretts esofagus, HP-infektion, GERD och dyspepsi men också off-label indikatorer som gastrit och duodenit. För att ta hänsyn till störkfaktorerna användes ett propensity score (benägenhetspoäng) som uppskattades genom en multipel logistisk regression.

En early-event analys gjordes för att följa individer i upp till två år efter att de gått med i studien då möjlighet till fördröjning innan IBD-diagnosättning finns. En late-event analys gjordes där det togs hänsyn till en fördröjningsperiod på två år för att undvika protopatisk bias. I den första delen av studien fick 2313 PPI-användare och 306 H2RA-användare IBD-diagnos där CD var högst representerad. Efter att ha justerat för störkfaktorerna visade resultatet en 39% (HR 1,39, 95% CI 1,14-1,69) högre risk att drabbas av IBD inom två år vid användning av PPI istället för H2RA. Efter stratifiering fanns det en ökad risk bland PPI-användare som fått läkemedlet off-label (HR 2,49, 95% CI 1,67-3,72) jämfört med de som fått för godkänd indikation (HR 1,22, 95% CI 0,82-1,83).

I den senare delen av studien fann man 2841 PPI-användare och 675 H2RA-användare (medianen för uppföljning var 4,2 år) med IBD-diagnosen. Efter att hänsyn tagits till fördröjningsperioden och störfaktorerna kunde man inte se någon större skillnad mellan grupperna (1,05, 95% CI 0,90-1,22). Resultaten skilde sig inte åt när dosen eller typ av PPI undersöktes.

Fyra av studierna visade en ökad risk att drabbas av IBD vid användning av PPI (tabell VI). En av de fem studierna visade en 39% ökad risk att drabbas av IBD de två första åren efter PPI-användning jämfört med H2RA-användning. Efter de två första åren var risken var det ingen skillnad mellan läkemedelsgrupperna i risken att drabbas av IBD (tabell VI).

Tabell VI. Sammanställning av artiklarnas resultat.

Studie	Resultat
Studie 1 (36)	Det fanns en 42% ökad risk att drabbas av IBD vid PPI-användning jämfört med icke-PPI-användning. Efter att en lag-period genomförts på fyra år var den ökade risken 38%.
Studie 2 (37)	Högst användning av PPI var året före diagnos. PPI-IBD-diagnostiserade var upp till tre gånger mer sannolika att ha använt sig av PPI 1-3 år före diagnos.
Studie 3 (38)	Oddsens att drabbas av mikroskopisk kolit var högre bland PPI-användare där högst odds var att drabbas av kollagen kolit vid lansoprazol-användning.
Studie 4 (39)	Närmare 60% av de diagnostiserade använde sig av PPI och oddskvoten beräknades till över 4,0 för diagnos av mikroskopisk kolit och lymfocytär kolit och 3,57 för diagnos av kollagen kolit. Det fanns en statistisk signifikant skillnad vid användning av PPI.
Studie 5 (40)	Inom två år diagnostiserades 2313 PPI-användare och 306 H2RA-användare med IBD vilket innebär en 39% högre risk att drabbas av IBD vid PPI-användning än vid H2RA-användning. Det fanns dock ingen skillnad i andel diagnoser mellan PPI-användare och H2RA-användare efter de två första åren.

DISKUSSION

IBD, vilken innefattar CD, UC och mikroskopisk kolit är en vanlig kronisk autoimmun sjukdom utan säker orsak. Då patofysiologin är okänd studeras kopplingen mellan läkemedelsanvändning och IBD. En sådan läkemedelsgrupp är PPI som vid långtidsanvändning minskar saltsyrasekretionen i magsäcken vilket höjer pH-värdet och gör miljön mindre motståndskraftig mot mikrober som kan ta sig vidare med födan ut i tarmen. En dysbios med färre antiinflammatoriska bakterier och fler patogena mikrober skulle kunna vara en orsak till utvecklingen av IBD (28,29).

Vid undersökning av fem vetenskapliga artiklar där kopplingen mellan PPI och IBD studerats var resultatet varierande. I flera studier (studie 1-4) visade resultatet en ökning av diagnostiserad IBD bland deltagarna som använt sig av PPI där CD var högst representerad bland de diagnostiserade (36–39). Liknande resultat visade en review-artikel som publicerades 2022 där de inkluderat åtta studier från USA och Europa (41). En av artiklarna i review-artikeln är den danska artikeln (studie 3) som även använts i detta arbetet, resterande sju artiklar är andra än dem som använts till denna litteraturöversikten. Resultat visade att det fanns en statistisk signifikant ökning bland de som drabbats av mikroskopisk kolit oavsett undergrupp av sjukdomen (39). Kvinnor och deltagare över 50 år diagnostiserades med IBD oftare enligt studierna vilket skulle kunna förknippas med att dessa deltagare oftare tog PPI i studierna (36–38,40). Detta stämmer även överens med statistik från socialstyrelsen som också visar att PPI-användningen är högst bland kvinnor och äldre personer (19). I en av studierna (studie 1) matchades PPI-användare utan IBD-diagnos med en kontroll där PPI inte användes (36). I tre av studierna (studie 2,3 och 4) matchades IBD-diagnostiserade med kontroller utan sådan diagnos för att studera hur om det funnits en PPI-användning och hur denna sett ut (37–39). I studie 5 jämfördes PPI-användning mot användare av H2RA (40). Av fem artiklar tog två studier (studie 1 och 5) hänsyn till att ordinationen av PPI skulle kunna ha skett på felaktiga grunder och egentligen vara tidiga symtom på IBD (36,40). I dessa studier togs också hänsyn till protopatisk bias genom en tvåårig lag-period. Det finns en risk att PPI och H2RA med liknande effekter påverkar utfallet då båda dessa skulle kunna leda till dysbios och IBD. En review-artikel från 2023 stärker det faktum att PPI kan orsaka IBD och att den mest troliga orsaken är den dysbios som kronisk användning kan orsaka (42). Att flera av studierna gjorts retrospektivt innebär att data kan insamlas över en längre tidsperiod, vilket möjliggör analyser av historiska trender och utfall (43). Retrospektiva studier kan vara förenad med en ökad risk för selektionsbias då data redan är fastställd och inte insamlad med det specifika syftet som studien avser att besvara. Däremot insamlas data i prospektiva studier löpande över tid, med fokus på att systematiskt svara på studiens specifika frågeställning vilket kan mer tillförlitliga resultat (44). Prospektiva studier kräver emellertid oftast mer tid då data insamlas framåt i tiden och inte hämtas ur en databas vilket kan förklara varför färre studier av denna typ återfinns i materialet (45).

I studie 1 med en medianuppföljning på 12 år (NHS-studierna) och 8 år (Biobank-studierna) utöver lag-perioden fick totalt 1767 individer IBD (578 CD-diagnoser och 1189 UC-diagnoser) där resultatet visade att 3770 individer (NNH 3370) behöver använda PPI för att en individ ska drabbas av någon form av IBD (36). CD-diagnosen hade en nästan dubbelt så hög NNH jämfört med UC. Resultatet visade en koppling mellan PPI-användare och syra-relaterade sjukdomar, fetma, rökare, avsaknad av alkoholkonsumtion, mindre fysiskt aktiva, postmenopausala och användare av hormonella läkemedel i ett postmenopausalt syfte vilket skulle kunna vara störfaktorer. Dock sågs liknande resultat även efter justering gjorts för dessa störfaktorer.

Störfaktorer som användning av NSAID, vilka också diskuterats kunna vara potentiell orsak till IBD, visade sig inte heller påverka resultatet. I en känslighetsanalys togs hänsyn till protopatisk bias det vill säga att symtomen som inte tolkats som IBD och därför behandlats med PPI skulle kunna ha varit tidiga symtom på IBD. Då en viss fördröjningsperiod till diagnos finns för IBD utfärdades en lag-period på fyra år vilket inte förändrade utfallet. Efter att justering gjorts för ovan nämnda störfaktorer var risken att drabbas av IBD ändå 41% (HR 1,41; 95% CI 1,21-1,65) högre bland PPI -användare trots den förlängda lag-perioden.

I studie 5 gjordes två analyser där den första tidiga analysen följde deltagarna de första två åren efter indexdatum (40). I den tidiga analysen fick 2313 deltagare som använt PPI diagnosen IBD (incidenskvot (IR) 92,1) medan 306 deltagare som använt H2RA utvecklade sjukdomen (IR 68,1). En 39% ökad risk att drabbas av IBD vid PPI-användning istället för H2RA-användning beräknades efter att hänsyn tagits till störfaktorerna. Efter beaktande tagits för protopatisk bias och en tvåårig lagperiod införts sedan indexdatum, gjordes en late-event analys med en medianuppföljning på 4,2 år (inklusive lag-period) där 2841 användare av PPI och 675 H2RA-användare utvecklade IBD och hazard ratio 1,05 det vill säga den ökade risken bland PPI-användare sjönk från 39% till 5%. Lagperioden kan anses vara värdefull för artikelns trovärdighet då det är känt att det finns en fördröjning innan diagnos ställs. Däremot visar studier att medianfördröjningen till diagnos är åtta månader för de som diagnostiseras med CD och fyra månader för de som diagnostiseras med UC det vill säga kortare än ett år jämfört med lagperioden i studien på två år. Med en konstaterad kortare fördröjning skulle resultat kunna tyda på att en del av de diagnostiserade i early-event analysen tillsammans med de i late-event analysen skulle kunna anses vara kopplade till PPI-användning vilket hade påverkat hazard ratio. Detta gäller även för den första valda artikeln (studie 1) där en lag-period på två år respektive fyra år tillämpats (36). Studiernas varierande resultat skulle också bero på de skilda uppföljningsperioderna. I studie 5 var medianuppföljningen 4,2 år inklusive den tvååriga lag-perioden till skillnad från studie 1 med 12 respektive 8 års uppföljning (36,40). Det finns därför en risk att fler utvecklade IBD efter uppföljningen i studie 5. En annan orsak till de skilda resultaten skulle kunna vara att i studie 5 jämfördes PPI med annat läkemedel som också verkar syrareglerande vilket skulle kunna vara en bias eftersom det inte konstaterats i studier att H2RA-användning inte leder till IBD.

Resultatet i studie 2 visade att PPI-användning var som högst ett år före diagnosen (37). Med fördröjning till diagnos i åtanke skulle denna PPI-användning kunna bero på tidiga symtom på CD eller UC. De flesta användare tycktes också diagnostiseras med CD vilket förstärker misstankarna om att läkemedelsanvändningen skulle kunna vara tidiga symtom då medianfördröjningen är så hög som åtta månader bland CD-diagnoserna. Något som istället tyder på att orsaken till IBD skulle kunna vara användningen av PPI är att resultatet även visade att de som diagnostiserades med IBD var 2,5-3 gånger mer sannolika att ha använt läkemedelsgruppen 1-3 år före sin diagnos vilket är betydligt längre än medianfördröjningen. I studien ingick individer under 18 år och data kunde inte separeras mellan grupperna vilket kan ha bidragit till utfallet vilket bör beaktas. Barn kan ha diffusa symtom som de har svårt att beskriva. Barnets förmåga att beskriva symtom är också till viss del kopplad till ålder och mognad och att ha med barn i studien försämrar artikelns trovärdighet.

I tre av artiklarna (studie 1,2 och 5) studerades endast CD och UC medan i studie 3 och 4 undersöktes även typer av mikroskopisk kolit. I studie 3 var oddskvoten högst bland

nuvarande användare (kollagen kolit OR, 6,98 (598% ökad risk att drabbas vid PPI-användning) och lymfocytär kolit OR, 3,95 (295% ökad risk att drabbas vid PPI-användning)) medan före detta användare (mer än ett år mellan indexdatum och användning) hade en justerad oddskvot på 1,52 respektive 1,32 det vill säga en 52% respektive 32% ökad risk att drabbas av IBD vid PPI-användning (38). Ju högre oddskvot desto mer sannolikt att drabbas av IBD vid PPI-användning vilket enligt studie 3 skulle betyda en betydligt större sannolikhet att drabbas under tiden vid användandet av PPI (38). Lansoprazol och omeprazol var de mest frekvent använda läkemedelssubstanserna bland de IBD-diagnostiserade deltagarna. Den danska studien tog emellertid inte hänsyn till protopatisk bias vilket skulle kunna ha bidragit till resultatet. Utan data kring hur länge deltagarna använt sig av läkemedelsgruppen före diagnos kan inte heller en slutsats dras gällande felmedicinering där IBD var den egentliga sjukdomen men som eventuellt feldiagnostiserats och PPI ordinerats felaktigt. Där resultatet visade före detta användare (mer än ett år gått sedan senaste förskrivningen från diagnostiseringen) kan en viss lagperiod tillämpas och att oddskvoten över ett tyder på en ökad sannolikhet att drabbas av mikroskopisk kolit främst kollagen kolit även ett år efter användning av läkemedelsgruppen. I studie 4 studerades flera riskfaktorer som skulle kunna bidra till utveckling av IBD inklusive NSAID-användning och PPI-användning (39). Den justerade oddskvoten i studie 4 var högre än den justerade oddskvoten i studie 3 men studiepopulationen var betydligt större i studie 4 (38,39). I både studie 3 och 4 var kvinnor högre representerade bland de diagnostiserade oavsett typ av mikroskopisk kolit (38,39).

Artiklarna som valdes hade olika geografiska ursprung vilket ger ett tydligt resultat som inte beror på miljöfaktorer. Artiklarna innefattade både män och kvinnor vilket och på så vis visar resultatet om det finns genetiska kopplingar. Samtliga artiklar var publicerade inom en 10-årsperiod vilket gör dem aktuella. Det bör tas i beaktning att i flera av de valda artiklarna baseras resultatet endast på förskrivning av protonpumpshämmare och data kring hur stor den sanna användningen varit saknas därför. Det förekommer att läkemedel hämtas ut men sedan inte nyttjas. Inte heller användning av PPI utan recept är medtaget i någon av studierna och ett visst mörkertal finns därför med avseende på PPI-användare. På grund av saknad statistik kring mängden PPI som används utan receptförskrivning går det inte heller att säkerställa hur stort mörkertalet är. Vid analys av olika sorters PPI (studie 1 och 3) verkade lansoprazol och omeprazol vara de mest använda bland IBD-diagnostiserade (36,38). Protonpumpshämmaren omeprazol är en av de vanligaste förskrivna läkemedelssubstanserna (19). Omeprazol finns att köpa utan recept men bör enligt förpackningarna endast tas under två veckor utan samtal med sjukvården. Det skulle kunna finnas en koppling mellan användning av omeprazol utan läkarkontakt och avsaknad av konstaterad indikation och därmed felaktig användning men utan sådan data är det endast en spekulering. I studie 5 visade resultatet att individer med off-label förskrivning av PPI oftare diagnostiserades med IBD vilket skulle kunna tyda på tidiga symtom på IBD som misstolkats av sjukvården (40). På samma sätt skulle det kunna finnas ett mörkertal av receptfri PPI-användning där individen egentligen lider av IBD. För vidare forskning, som bekräftar eller motsätter resultaten av befintliga studier, är studier som täcker den receptfria användningen betydande. Receptfri användning utan ordination kan innebära en felaktig användning där det används längre än nödvändigt eller off-label för symtom som egentligen kräver en läkares bedömning.

Slutsats

Litteraturstudiens resultat indikerar att det finns en korrelation mellan användningen av PPI och utvecklingen av inflammatoriska tarmsjukdomar, där en kronisk exponering under åren före diagnos är särskilt framträdande.

TACK

Jag vill rikta ett särskilt tack till min handledare Kristina för otroligt stöd och fantastisk vägledning genom mitt examensarbete. Jag vill också tacka familj och närstående som stöttat mig och gett mig råd genom arbetets gång.

REFERENSER

1. Statistik om läkemedel. Socialstyrelsen;
2. Lo W, Chan WW. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013 May 1;11(5):483–90.
3. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*. 2016 Feb;176(2):238–46.
4. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. *Vander's Human Physiology*. 15th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2019.
5. Livsmedelsverket [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 21]. Tarmfloran. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/sjukdomar-allergier-och-halsa/tarmfloran>
6. Agréus L. Dyspepsi / ulkus [Internet]. 2023 [cited 2025 Feb 25]. Available from: <https://www.internetmedicin.se/medicinsk-gastroenterologi-och-hepatologi/dyspepsi-ulkus>
7. Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med*. 2018;115(3):214–8.
8. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. *The Lancet*. 2020 Nov 21;396(10263):1689–702.
9. Roche VF, Zito SW, Lemke LT, Williams DA. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 8th ed. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2020. 588, 1028–1037, 1046 p.
10. Till dig som använder protonpumpshämmare och där det kan vara aktuellt att avsluta behandlingen [Internet]. Region Stockholms läkemedelskommittés expertgrupp för mag- och tarmsjukdomar; 2024 [cited 2025 Feb 11]. Available from: <https://janusinfo.se/download/18.3825383d18d2a9384a224a48/1706077710749/Protonpumpshammare-patientinfo-2024.pdf>
11. Fass.se [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 11]. A02BC. Available from: <https://www.fass.se/LIF/atcregister?userType=0&atcCode=A02BC01>
12. Vitols LB Daniel Schmidt, Sigurd. Protonpumpshämmare misstänks ge allvarliga biverkningar. *Läkartidningen* [Internet]. 2013 Apr 16 [cited 2025 Feb 11];16/2023. Available from: <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/2013/04/protonpumpshammare-misstanks-ge-allvarliga-biverkningar/>
13. Andersson K. PPI- minska den onödiga användningen [Internet]. Landstinget Blekinge; 2017 [cited 2025 Feb 11]. Available from: <https://regionblekinge.se/download/18.42353e2216d6c728b6614117/1569921790732/Minska%20den%20on%20C3%B6diga%20anv%20C3%A4ndningen%20av%20PPI.pdf>
14. Bolukcu S, Hakyemez IN, Gultepe BS, Okay G, Durdu B, Koc MM, et al. Clostridium difficile infection: Is there a change in the underlying factors? *Inflammatory bowel disease and Clostridium difficile*. *Saudi J Gastroenterol*. 2019 Dec 16;25(6):384–9.
15. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016 May;65(5):740–8.
16. Arriola V, Tischendorf J, Musuuza J, Barker A, Rozelle JW, Safdar N. ASSESSING THE RISK OF HOSPITAL-ACQUIRED CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION WITH PROTON PUMP INHIBITOR USE: A META-ANALYSIS. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 Dec;37(12):1408–17.
17. Agréus L, Borgquist L, Tsopsideis A, Wallenius V, Kostic S, Lundell L, et al. Stor överförskrivning och ökat bruk av protonpumpshämmare. *Läkartidningen*. 2021 Jul 1;118(2021);118:20220).

18. Guruge Thushani Shanika L, Reynolds A, Pattison S, Braund R. Proton pump inhibitor use: systematic review of global trends and practices. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2023 Jul 7;79(2023):1159–72.
19. Statistik om läkemedel 2023 [Internet]. Socialstyrelsen; 2024 Apr [cited 2025 Feb 11]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/alla-statistikammen/lakemedel/>
20. Halfvarsson J. Internetmedicin. 2023 [cited 2025 Feb 12]. Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), kronisk. Available from: <https://www.internetmedicin.se/medicinsk-gastroenterologi-och-hepatologi/inflammatorisk-tarmsjukdom-ibd-kronisk>
21. Wickbom A, Tysk C. Mikroskopisk kolit [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 17]. Available from: <https://www.internetmedicin.se/medicinsk-gastroenterologi-och-hepatologi/mikroskopisk-kolit>
22. Jayasooriya N, Baillie S, Blackwell J, Bottle A, Petersen I, Creese H, et al. Systematic review with meta-analysis: Time to diagnosis and the impact of delayed diagnosis on clinical outcomes in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023 Mar;57(6):635–52.
23. Bruscoli S, Febo M, Riccardi C, Migliorati G. Glucocorticoid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Clinical Practice. *Front Immunol*. 2021 Jun 3;12:691480.
24. klokalistan.se [Internet]. 2025 [cited 2025 Jan 20]. Matsmältningsorgan - inflammatoriska tarmsjukdomar. Available from: <https://klokalistan.se/terapiomrade/matsmaltningsorgan.html>
25. Bantel H, Berg C, Vieth M, Stolte M, Kruis W, Schulze-Osthoff K. Mesalazine Inhibits Activation of Transcription Factor NF- κ B in Inflamed Mucosa of Patients With Ulcerative Colitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2000;95(12):3452–7.
26. Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest*. 2003 Apr 15;111(8):1133–45.
27. Liu J, Di B, Xu L li. Recent advances in the treatment of IBD: Targets, mechanisms and related therapies. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2023 Jun 1;71–72:1–12.
28. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020 Jan 1;145(1):16–27.
29. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018 Feb 1;11(1):1–10.
30. Singh H, Nugent Z, Yu BN, Lix LM, Targownik LE, Bernstein CN. Higher Incidence of Clostridium difficile Infection Among Individuals With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):430–438.e2.
31. Axelrad JE, Olén O, Askling J, Lebowhl B, Khalili H, Sachs MC, et al. Gastrointestinal Infection Increases Odds of Inflammatory Bowel Disease in a Nationwide Case-Control Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun;17(7):1311–1322.e7.
32. Gastrointestinal Infection and Risk of Microscopic Colitis: A Nationwide Case-Control Study in Sweden - PMC [Internet]. [cited 2025 Mar 5]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8035297/>
33. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut*. 2016 May;65(5):749–56.
34. Schwartz NRM, Hutfless S, Herrinton LJ, Amsden LB, Fevrier HB, Giefer M, et al. Proton Pump Inhibitors, H2 Blocker Use, and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Children. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2019 Oct 31;24(6):489–96.

35. Schröder-Bernhardi D, Roth K, Dietlein G. Off-label use of proton pump inhibitors and P-blockers in general practices: an analysis using the Disease Analyzer--mediplus patient database. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004 Nov;42(11):581–8.
36. Xia B, Yang M, Nguyen LH, He Q, Zhen J, Yu Y, et al. Regular Use of Proton Pump Inhibitor and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: Pooled Analysis of 3 Prospective Cohorts. *Gastroenterology.* 2021 Dec;161(6):1842-1852.e10.
37. Singh N, Nugent Z, Singh H, Shaffer SR, Bernstein CN. Proton Pump Inhibitor Use Before and After a Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2023 Dec 1;29(12):1871–8.
38. Bonderup OK, Nielsen GL, Dall M, Pottegård A, Hallas J. Significant association between the use of different proton pump inhibitors and microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Sep;48(6):618–25.
39. Abdel-Razeq R, Boustany A, Onwuzo S, Saleh M, Gupta R, Zeid HKA, et al. PROTON-PUMP INHIBITORS ARE ASSOCIATED WITH AN INCREASED RISK OF MICROSCOPIC COLITIS: A POPULATION-BASED STUDY AND REVIEW OF THE LITERATURE. *Arq Gastroenterol.* 2024 Oct 21;61:e24053.
40. Abrahami D, Pradhan R, Yin H, Yanofsky R, McDonald EG, Bitton A, et al. Proton pump inhibitors and the risk of inflammatory bowel disease: population-based cohort study. *Gut.* 2023 Jul 1;72(7):1288–95.
41. Shastri SA, Kantamneni R, Rashid M, Chandran VP, Suhita R, Begum I, et al. Proton pump inhibitors use and risk of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *Med Pharm Rep.* 2022 Oct;95(4):357–69.
42. Tian L, Huang C, Fu W, Gao L, Mi N, Bai M, et al. Proton pump inhibitors may enhance the risk of digestive diseases by regulating intestinal microbiota. *Front Pharmacol.* 2023 Jul 17;14:1217306.
43. Svensk Mesh [Internet]. [cited 2025 Apr 19]. Retrospektiva studier | Svensk MeSH. Available from: <https://mesh.kib.ki.se/term/D012189>
44. Henricsson M, editor. *Vetenskaplig teori och metod.* 1:5. Studentlitteratur AB;
45. Song JW, Chung KC. Observational studies: cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Dec;126(6):2234–42.