

Legemidler i praksis

Valet av protonpumpshämmare – spelar det någon roll?

Patenträttigheterna för omeprazol gick ut i februari 2003 och synonympreparat har dykt upp på marknaden. Senaste tillskottet bland protonpumpshämmarna är esomeprazol som är den renodlade S-formen av omeprazols racemat av R- och S-isomerer. Denna isomer metaboliseras långsammare så att högre plasmanivåer uppnås in vivo. Vid introduktionen av esomeprazol ökade man den rekommenderade dosen till 40 mg. Detta innebär en ökad förskrivning av protonpumpshämmare mot allt högre doser. Frågan är: Skiljer sig preparaten åt? Vilken dos ger säker behandlingseffekt?

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se också side 2598

Se også kunnskapspørve på www.tidsskriftet.no/quiz

Per M. Hellström

per.hellstrom@medks.ki.se
Kliniken för gastroenterologi och hepatologi
Karolinska Universitetssjukhuset Solna
SE-171 76 Stockholm

Protonpumpshämmare är benzimidazol som efter aktivering i parietalcellen binder irreversibelt till SH-grupper i H⁺,K⁺-ATPas i parietalcellens canaliculi. Den protonpumpshämmande effekten av substanserna är lika för S- och R-isomererna. Samtliga fem registrerade preparat av denna typ aktiveras med samma hastighet vid pH 1. Den maximala antisekretoriska effektiviteten och potensen av dessa substanser blir då likvärdig vid jämförbar farmakokinetik. Aktiveringen av läkemedlen sker under mycket kort tid (1–5 minuter), vilket skall jämföras med halveringstiden i plasma på ungefär 1 timma (1). Preparatens potens blir då beroende på koncentrationen av fritt läkemedel (plasma AUC; area under the curve). Protonpumpshämmare är således tillgängliga i plasma för bindning till H⁺,K⁺-ATPas under betydligt längre tid än vad som krävs för en hämning av enzymet.

Antisekretorisk potens

Den kliniska effekten av protonpumpshämmare utnyttjas inom dos-responskurvens övre flacka del där en dosökning endast leder till en marginellt ökad effekt.

In vitro-studier visar likvärdig syrasekretionshämmande effekt av omeprazol, lansoprazol, pantoprazol och rabeprazol (2). Jämförande studier in vivo mellan omeprazol, lansoprazol och pantoprazol på människa har visat likvärdig pH-höjande effekt av preparaten på milligrambasis (1, 3, 4). Omeprazol, pantoprazol och rabeprazol i doserna 20 och 40 mg visar också jämförbara resultat för läkning av gastroesofageal refluxsjukdom samt duodenal- och ventrikelulcus (5).

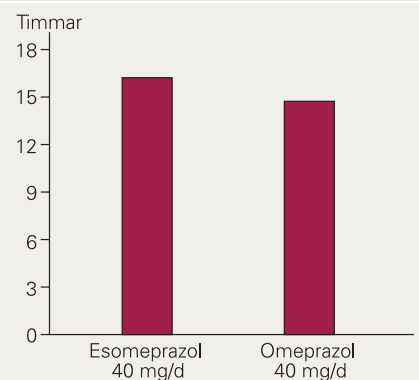
I doseringen 20 mg ger esomeprazol ca 80 % större AUC än omeprazol (6). Esomeprazol i dosen 40 mg ger betydligt högre plasmakoncentration och ca 500 % större AUC än 20 mg omeprazol. Detta avspeglas också i effekten av esomeprazol där 24-timmars intragastriskt pH visade pH 4,9 med esomeprazol i dosen 40 mg, pH 4,1 med 20 mg och pH 3,6 efter omeprazol 20 mg (7) (fig 1) (8). Slutsatsen är att även om aktiveringstiden för protonpumpshämmare är kort, så innebär ökad AUC en mer potent syrasekretionshämmning.

Dos-responsförhållanden

Protonpumpshämmare uppvisar dos-responsförhållanden upp till maximal syrasekretionshämmande effekt redan vid kliniska doser. I studier av gastroesofageal refluxsjukdom uppvisar lansoprazol ökande läkningsfrekvens från 15 till 30 mg dagligen men ingen ytterligare ökning av läkningsfrekvensen med 60 mg. Pantoprazol uppvisar på liknande sätt ökad läkningsfrekvens i doserna 10 till 40 mg. De dos-responsförhållanden som gäller för omeprazol och pantoprazol vid gastroesofageal refluxsjukdom, duodenal- och ventrikelsår visar således ett genomgående högre effekt svar med 40 mg jämfört med 20 mg (5).

Esomeprazol är marginellt mer effektiv i jämförelse med omeprazol vid behandling av gastroesofageal refluxsjukdom och erosiv esofagit. Vid symptomatisk refluxsjukdom ger esomeprazol 20 mg eller 40 mg likvärdig symptomlindring. I studier på erosiv esofagit har man funnit att esomeprazol i doserna 20 och 40 mg gav läkningsfrekvenser på 89,9 % och 94,1 %, jämfört med omeprazol som i dosen 20 mg ger läkning hos 86,9 % (9). Esomeprazol 40 mg ger också bättre symptomlindring och läkning av esofagit jämfört med lansoprazol 30 mg. Pantoprazol 40 mg

Figur 1



Effektduration för intragastriskt pH > 4 hos 114 patienter under behandling med esomeprazol 40 mg respektive omeprazol 40 mg dagligen ($p < 0,001$). Efter Röhss et al (8)

ger dock likvärdig esofageal pH-höjning och symtomlindring som esomeprazol i dosen 40 mg vid behandling av måttlig till svår esofagit (fig 2) (10–16).

För underhållsbehandling av gastroesofageal refluxsjukdom anses idag 15 mg lansoprazol alternativt 20 mg omeprazol eller pantoprazol vara tillräckligt, även om studier visar att 10 mg kan vara lika effektivt. För esomeprazol gäller att 20 mg dagligen innebär en effektiv underhållsbehandling med bibehållen remission hos 93,2 % under 6 månader. Studier med pantoprazol har visat motsvarande effekt med både 20 och 40 mg. Sammantaget visar resultaten att 20 mg är en adekvat dosering med omeprazol och pantoprazol samt att 15 mg av lansoprazol är tillräckligt för underhållsbehandling av gastroesofageal refluxsjukdom (17).

Beträffande ulcussjukdom har esomeprazol enbart studerats avseende eradikering av

Huvudbudskap

- De fyra protonpumpshämmarna lansoprazol, omeprazol, pantoprazol och rabeprazol är ekvipotenta
- Esomeprazol uppvisar en något högre syrasekretionshämmande effekt än övriga protonpumpshämmare
- Kliniskt avgörande skillnader mellan preparaten saknas

Helicobacter pylori vid duodenalsår med en eradikeringsfrekvens på 77%. Rabeprazol 20 mg ger en kraftig hämning av syrasekretionen på samma sätt som för omeprazol, både vid magsår och refluxsjukdom. En skillnad tycks dock vara att syrasekretionen uppvisar en snabbare hämning med 20 mg rabeprazol redan första behandlingsdagen jämfört med 20 mg omeprazol (18). Den kliniska betydelsen av detta är ännu oklar.

Data tyder på att den optimala dosen av protonpumpshämmare är 30 mg av lansoprazol respektive 20 mg dagligen av omeprazol vid behandling av gastroesofageal refluxsjukdom, liksom vid duodenalsår och ventrikelsår. För underhållsbehandling torde en halverad dosering vara fullt tillräcklig för att motverka sjukdomsrecidiv.

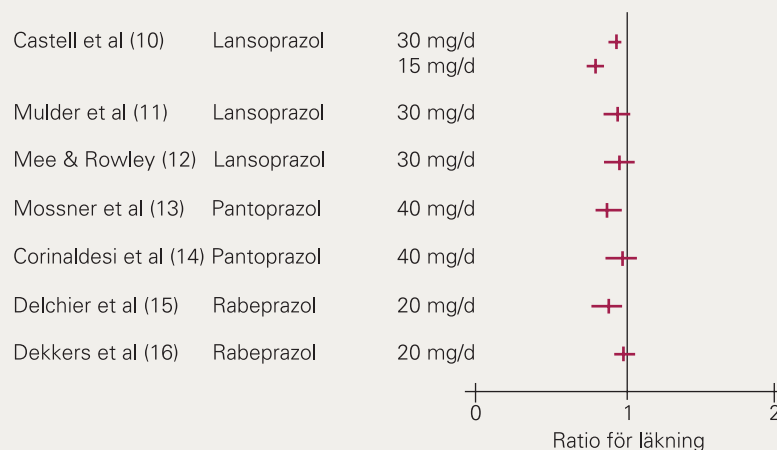
Slutsats

Protonpumpshämmare används i standarddoserna 30 respektive 20 mg för akut behandling och halverad dos för underhållsbehandling av syrarelaterade sjukdomar. För eradikering av *Helicobacter pylori* krävs 2-dosförfarande med protonpumpshämmare i standarddosering i kombination med antibiotika. Den sammantagna bilden är att de fyra preparaten lansoprazol, omeprazol, pantoprazol och rabeprazol är ekvipotenta. Rabeprazol har en något snabbare hämningseffekt, vars betydelse är oklar. Esomeprazol uppvisar en något högre syrasekretionshämmande effekt jämfört med övriga preparat av denna typ. Någon kliniskt avgörande betydelse för detta har dock inte visats. Dagens situation med besparingskrav i vården innebär att vi måste ha en välgrundad kunskap om läkemedlens egenskaper och effektivitet för att kunna göra ett väl avvägt terapival på korrekta indikationer.

Litteratur

- Ashida K, Sakaguchi M, Tanaka M et al. Clinical study on the pathophysiology and treatment of PPI-resistant ulcers. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20 (suppl 2): 67–71.
- Bastaki SM, Chandranath I, Garner A. Comparison of five antisecretory agents acting via gastric H⁺/K⁺-ATPase. *J Physiol Paris* 2000; 94: 19–23.
- Kromer W, Krüger U, Huber R et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology* 1998; 56: 57–70.
- Langtry HD, Wilde MI. Lansoprazole. An update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acid-related disorders. *Drugs* 1997; 54: 473–500.

Figur 2



Läkningsratio med 95 % konfidensintervall för olika protonpumpshämmare i daglig dosering jämfört med omeprazol 20 mg dagligen vid behandling av gastroesofageal refluxsjukdom under 8 veckor. Ratio för läkning anger relativ skillnad mellan omeprazol som standard och respektive protonpumpshämmare där 1,0 innebär likvärdigt behandlingsresultat. Ett ratio > 1,0 innebär bättre behandlingsresultat; < 1,0 sämre behandlingsresultat jämfört med omeprazol (10–16)

- Kromer W, Horbach S, Lühmann R. Relative efficacies of gastrin proton pump inhibitors: their clinical and pharmacological basis. *Pharmacology* 1999; 59: 57–77.
- Thitiphuree S, Talley NJ. Esomeprazole, a new proton pump inhibitor: pharmacological characteristics and clinical efficacy. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 537–41.
- Lind T, Rydberg L, Kylebäck A et al. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 861–7.
- Röhss K, Lundin C, Rydholm H et al. Esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than omeprazole 40 mg. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2432–3.
- Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *The Esomeprazole Study Investigators. Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1249–58.
- Castell D, Richter J, Robinson M et al. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. *The Lansoprazole Group. Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1749–57.
- Mulder C, Dekker W, Gerretsen M. Lansoprazole 30 mg versus omeprazole 40 mg in the treatment of reflux oesophagitis grade II, III and IVa (a Dutch multicentre trial): Dutch Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1101–6.
- Mee A, Rowley J. Rapid symptom relief in reflux oesophagitis: a comparison of lansoprazole and omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 757–63.
- Mossner J, Holscher A, Herz R et al. A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a multicenter trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 321–6.
- Corinaldesi R, Valentini M, Belaiche J et al. Pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a European multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 667–71.
- Delchier J, Cohen G, Humphries T. Rabeprazole, 20 mg once daily or 10 mg twice daily, is equivalent to omeprazole, 20 mg once daily, in the healing of erosive gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1245–50.
- Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B et al. Double-blind comparison [correction of Double-blind, placebo-controlled comparison] of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. *The European Rabeprazole Study Group. Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 49–57.
- Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 27–34.
- Williams MP, Pounder RE. The pharmacology of rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (suppl 3): 3–10.