

Dosering av protonpumpehemmere

Sammendrag

Bakgrunn. Syresekresjonshemming er et viktig terapeutisk prinsipp ved dyspepsi ved gastroøsofageal reflukssykdom. Samtidig har magesyren viktige fysiologiske funksjoner. Det er derfor en utfordring å dosere protonpumpehemmere riktig.

Materiale og metode. Jeg gikk igjenom litteratur over farmakologiske egenskaper og kliniske effekter av protonpumpehemmere.

Resultater. Protonpumpehemmere er de mest effektive syresekresjonshemmende medikamentene. Disse metaboliseres av enzymet CYP2C19, som viser genetisk polymorfisme med 3 % langsomme, 20 % intermediære og 77 % raske omsettere. Pasienter som er langsomme omsettere, får mye større effekt av samme dose, fordi de har 3–6 ganger høyere areal under plasmakonsentrasjonskurven enn raske omsettere og trenger derfor tilsvarende reduksjon i dosen.

Fortolkning. For å balansere mellom høy nok dose til å øke pH-verdien til over 4 i en tilstrekkelig del av døgnet og samtidig unngå overdosering med negative følger (økt gastrin, hypertrofi gastritt og mulig økt kreftrisiko), bør dosen tilpasses slik at effekten blir optimal. Dette kan gjøres ved klinisk skjønn, måling av pH, kromogranin A og eventuelt gastrin samt genotyping av CYP2C19 når det anses nødvendig.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 2364

Odd Brørs

odd.brors@uus.no

Seksjon for klinisk farmakologi og toksikologi

Klinisk kjemisk avdeling

Ullevål universitetssykehus

0407 Oslo

Magesyren er en sentral patogenetisk faktor ved dyspeptiske tilstander, og er avgjørende for oesophaguslesjonene ved gastroøsofageal reflukssykdom, hvor tilbakestrøm (reflukt) av surt mageinnhold gir patologiske forandringer og sårdanning i oesophagus. Reduksjon av surhetsgraden (pH) i mageinnholdet er derfor et viktig behandlingsprinsipp.

De medikamenttyper som kan brukes for å oppnå dette er syrenøytraliserende H_2 -histaminreseptorantagonister og protonpumpehemmere. Protonpumpehemmere er de mest effektive syresekresjonshemmerne og er også mest effektive når det gjelder å øke pH og gi tilheling av sår. Forbruket av slike preparater i Norge har vist jevn økning fra 14,7 definerte døgndoser (DDD) per 1 000 innbyggere per døgn i 2000 til 22,2 i 2004 (1). Av dette utgjorde omeprazol 4,4, lansoprazol 5,2 og esomeprazol 12,0 DDD/1 000/døgn i 2004. Jo sterkere pH-økende effekt, desto bedre sårtilhelende effekt. Ettersom magesyren også har viktige fysiologiske funksjoner, er det ønskelig at syresekresjonshemmingen ikke er sterkere enn nødvendig for tilheling og residivprofylakse. Effekten av protonpumpehemmere har vist seg å variere mye fra individ til individ, slik at dosejustering er aktuelt hos mange. Her beskrives denne variasjonen i effekt, og det gis forslag ut fra farmakologisk vurdering til hva som kan gjøres for å optimalisere doseringen.

Behandlingsmål

Hovedmålet er sårtilheling og symptomlindring. Ved hemning av syresekresjon i så stor grad at pH-verdien overstiger 4 i mageinnholdet en viss minimumsdel av døgnet, oppnås god tilhelingseffekt i oesophagus. pH-verdi over 4 er antatt å være nødvendig for å oppnå dette, men det er usikkert hvor stor del av døgnet denne bør være over 4. Magesyren har også viktige fysiologiske funksjoner i fordøyelsen og som barriere mot mikroorganismer. Hormonet gastrin stimulerer sekresjon av saltsyre fra parietalcellene. En tilbakekoblingsmekanisme fører til at syre-

sekresjonshemming og pH-økning gir økt gastrinproduksjon, og jo sterkere hemning, desto større gastrinøkning. Gastrin har også trofiske effekter. Økt gastrin under kontinuerlig behandling er satt i sammenheng med økt risiko for cancer ventriculi og proliferasjon av enterokromaffinliknende celler (2, 3). Omfanget og betydningen av disse effektene av økt gastrin ved hemning av syresekresjon er ikke fullt klarlagt.

Protonpumpehemmere

Protonpumpehemmere reduserer syresekresjon i magesekkens slimhinne ved å hemme H^+/K^+ -ATPase i parietalcellene. Det er tre substanser i protonpumpehemmergruppen på det norske markedet, omeprazol, lansoprazol og pantoprazol. I tillegg til de rase-miske blandingene (S- og R-isomerene) av disse, finnes omeprazol som enkeltisomeren S-omeprazol (esomeprazol). Rabeprazol er ennå ikke markedsført i Norge.

Protonpumpehemmerne har felles kjemisk grunnkjelett og lik farmakologisk virkningsmekanisme. Alle må omdannes til et tetrasyklisk sulfonamid for å hemme H^+/K^+ -ATPase i parietalcellene og derved sekresjon av saltsyre. Omdanningen til aktivt sulfonamid skjer lokalt, og inaktivering av H^+/K^+ -ATPasen har vært antatt å være irreversibel. I hvilken grad dette er absolutt, er ennå usikkert. Graden av omdanning av protonpumpehemmer til den aktive formen er antakelig proporsjonal med serumkonsentrasjonen, og arealet under plasmakonsen-



Hovedbudskap

- Magesyren spiller en avgjørende rolle for sårdanning og smerter i oesophagus ved gastroøsofageal reflukssykdom
- For sterk hemning av syresekresjon øker risikoen for kreft i oesophagus og ventrikkel
- Bruk av protonpumpehemmere for å redusere syresekresjon bør skje ved individuell dosetilpasning basert på effekt på pH i mageinnhold eller kromogranin A i blod
- Genotyping av CYP2C19 kan grovt forutsi dosebehovet av protonpumpehemmere hos raske, intermediære og langsomme omsettere

Tabell 1 Median pH i ventrikkelen og andel av døgnet med pH > 4 (7, 8)

PPI	Dose, mg, daglig i fem dager	pH (median)	pH > 4 Prosent av døgnet
Omeprazol	20	3,6	43,7
	40	4,5	62,0
Esomeprazol	20	4,1	53,0
	40	4,3–4,9	57,7–69,8
	40		50,4–65,4 (friske)
Lansoprazol	15		43,0 (friske)
	30	3,2–3,8	44,5
	30		53,0 (friske)
Pantoprazol	40	3,7	44,2
Rabeprazol	20	3,5	44,5
			45,1 (friske)

trasjonskurven (AUC-verdien) av moder-substansen er derfor ansett som det beste farmakokinetiske korrelat til effekt. Om nysyntese av H⁺/K⁺-ATPase, som skjer med en halveringstid på 40 timer, er nødvendig for å overkomme hemningen, er derfor også litt usikkert. Kanskje kan noe enzym reaktiveres ved at den aktive metabolitt dissosierer fra bindingsstedet.

Tilheling av slimhinneskade

I metaanalyser over effekt på gastroøsofageal refluks var det ikke signifikant forskjellig effekt av omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, rabeprazol 20 mg og pantoprazol 40 mg (4). Edwards og medarbeidere (5) angir at esomeprazol 40 mg gir større tilhelings-effekt enn 20 mg omeprazol etter fire uker (relativ risiko 1,14) og åtte uker (relativ risiko 1,08). Castell og medarbeidere fant litt høyere tilhelingsrate hos 5 241 pasienter med erosiv øsofagitt med 40 mg esomeprazol (92,6%) enn med 30 mg lansoprazol (88,8%) (6). Etter fire uker var tallene 79,4% og 75,1%. Det er usikkert om forskjellen har klinisk betydning.

pH i mageinnhold

Det er gjort tallrike studier med kontinuerlig pH-registrering på effekten av ulike proton-

pumpehemmere på pH i mageinnhold og på hvor stor del av døgnet pH-verdien er > 4. I tabell 1 er median pH angitt ved forskjellige doser av ulike protonpumpehemmerpreparater fem dager etter start (7, 8). Studiene er basert på systematiske sammenlikninger mellom de ulike midlene, oftest med kryssforsøk. Felles for studiene er at de individene som er inkludert, nesten utelukkende er Helicobacter pylori-negative, noe som ofte angis å være assosiert med redusert effekt av protonpumpehemmer på syresekresjon. Ut fra tabellen får man det inntrykket at omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg og rabeprazol 20 mg har omtrent lik effekt, mens 20 mg esomeprazol er litt mer effektivt enn omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg og rabeprazol 20 mg. 40 mg esomeprazol er ikke mer effektivt enn 40 mg omeprazol. DDD for esomeprazol ble 1. januar 2005 satt opp fra 20 mg til 30 mg, slik at effekten av én DDD esomeprazol på pH nå er større enn effekten av én DDD av de andre.

Genetiske polymorfismer

Individuelle forskjeller i metabolsk omdanning forårsaker stor variasjon i effekt av protonpumpehemmer. Eliminering av disse midlene skjer ved metabolisme (oksidasjon)

via de mikrosomale enzymene CYP2C19 og CYP3A4 i lever med danning av inaktive metabolitter. CYP2C19-aktiviteten er svært forskjellig avhengig av genotypen. Ca. 3% i den kaukasiske befolkningen er homozygote for defekt enzym, dvs. er langsomme omsettere. 77% er homozygote for intakt, normalt enzym og omtales som raske omsettere. 20% er heterozygote og har intermediær metabolismekapasitet (9). Blant personer med orientalsk opprinnelse er det funnet 20% langsomme omsettere (10). For CYP3A4 er det ikke beskrevet defekte varianter av enzymet, men enzymmengden hos forskjellige personer varierer mye og kan kanskje også bidra til forskjeller i effekt.

Ulike genotyper av CYP2C19

I tabell 2 er forskjellene i effekt (median pH) og i farmakokinetikk (AUC) mellom langsomme, intermediære og raske omsettere i CYP2C19 vist for ulike protonpumpehemmere (11–15). Forskjellen i eliminasjonsevne for omeprazol og esomeprazol mellom personer med ulike genotyper av CYP2C19 er betydelig. Etter 40 mg enkeltdoser var AUC-verdien tre ganger høyere for esomeprazol og seks ganger høyere for omeprazol hos langsomme omsettere sammenliknet med raske omsettere. For lansoprazol var det 4–5 gangers forskjell, for pantoprazol seks gangers forskjell og for rabeprazol tre gangers forskjell mellom langsomme og raske omsettere.

Forskjeller mellom genotyper i effekt på pH korrelerer altså til forskjeller i areal under plasmakonsentrasjonskurven. Langsomme omsettere trenger derfor trolig en tredel til en seksdel av standarddose avhengig av hvilket preparat som brukes. Sammenhengen mellom areal under plasmakonsentrasjonskurven og effekt på pH er ikke helt lik ved enkeltdose og ved gjentatt dosering for alle protonpumpehemmere. Både for omeprazol og rabeprazol økte den pH-hevende effekten etter åtte dagers behandling til tross for at areal under plasmakonsentrasjonskurven ikke økte i særlig grad. Dette kan skyl-

Tabell 2 VentrikkelpH og areal under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) for raske, intermediære og langsomme omdannere i CYP2C19-enzymet

Protonpumpehemmer	Dosering (mg)	pH (median)			AUC (areal under kurven) (µmol × h/l)		
		Raske omsettere	Intermediære omsettere	Langsomme omsettere	Raske omsettere	Intermediære omsettere	Langsomme omsettere
Omeprazol (11, 12)	20 (en dose)	2,3	3,3	4,1	1,52	3,17	16,2
	20 (åtte dager)	4,1	4,7	5,9	3,06	7,00	20,70
	40 (en dose)				3,47		20,70
Esomeprazol (13)	40 (en dose)				5,59		17,00
Lansoprazol (14)	30 (en dose)				7,66		36,49
Pantoprazol (15)	40 (en dose)				14,55		90,87
Rabeprazol (11)	20 (en dose)	3,3	4,2	5,3	1,94	4,49	6,50
	20 (åtte dager)	4,8	5,0	6,0	1,29	3,90	6,80

des at den aktive metabolitten har en noe annen kinetikk enn modersubstansen.

Indikasjon og dosering

Den terapeutiske effekten avhenger av at protonpumpehemmeren reduserer surheten i mageinnholdet og i det som strømmer opp i oesophagus. Refluksen blir ikke redusert. Det har vært reist en rekke motforestillinger mot å bruke slike preparater. En økning i produksjon av gastrin, som har vekstfaktorliknende egenskaper og mulig karsinogen effekt (16). Mistanke om tumorigen effekt førte i sin tid til stans i utvikling av omeprazol. Fra midten av 1980-årene er det sett en økning i Barretts oesophagus og adenokarsinom i oesophagus (17). B₁₂-mangel er rapportert etter langvarig bruk av protonpumpehemmere (18). Magesyre og pepsin antas å være nødvendig for å frigjøre B₁₂ fra protein i kosten. Hos rotter med duodenogastrisk refluks er hemning av syresekresjon med protonpumpehemmer funnet å øke forekomst av adenokarsinom i ventrikkelen (19). Bruk av protonpumpehemmer er også vist å føre til toleranse overfor H₂-antagonister (20). Hos pasienter med milde symptomer, refluks uten øsofagitt eller mild øsofagitt bør derfor protonpumpehemmer ikke startes før H₂-antagonist er forsøkt.

Hvis en protonpumpehemmer forskrives, synes det derfor å være vektige grunner til å individualisere doseringen, slik at man anvender laveste effektive dose og ikke oppnår mer enn passende hemning av syresekresjonen. Raske omsettere kan da få tilstrekkelig hemning, og man kan unngå overbehandling av intermedieære og langsomme omsettere. Langsomme omsettere (ca. 3%) trenger kanskje en tredel til en seksdel av standarddose avhengig av hvilket preparat som brukes, mens intermedieære omsettere (ca. 20%) trenger noe redusert dose. Ved kontinuerlig behandling av gastroøsofageal refluks kan en slik individualisering baseres på klinisk skjønn eller genotyping av CYP2C19. Denne type undersøkelser utføres på en rekke større laboratorier og krever bare innsending av en enkel fullblodprøve tilsatt antikoagulasjonsmiddel.

Doseinnstilling på grunnlag av pH-måling i magesekken er trolig mest optimalt, men kanskje for arbeidskrevende i praksis. Kromogranin A, som hovedsakelig produseres i enterokromaffinliknende celler, kan måles i blod (21). Hvis effekten er tilfreds-

stillende og kromogranin A er økt som uttrykk for økt gastrin, bør trolig dosen av protonpumpehemmere reduseres. Andre tiltak som kan redusere refluksproblemet, må også vurderes, slik som å sove med overkroppen hevet, å innta dosen om kvelden (for å få mest effekt om natten når tendensen til refluks antakelig er størst (i liggende stilling) og skaper søvnproblemer (22)) og å korrigere tilstanden kirurgisk. Hos kritisk syke bør det forsøkes dokumentert ved studier hvilken grad av syresekresjonshemming som er hensiktsmessig.

Konklusjon

Både ved initial behandling og ved vedlikeholdsbehandling av gastroøsofageal refluks anbefales høye nok doser av protonpumpehemmere til å øke pH-verdien til over 4 i deler av døgnet, men det er motforestillinger mot unødig kraftig syresekresjonshemming. Stor individuell forskjell i omdanning av protonpumpehemmere og tilhørende forskjell i effekt på pH, tilsier at doseringen bør individualiseres. Dosejustering kan skje ved hjelp av effektmåling (pH eller kromogranin A) eller genotyping. Genotyping av CYP2C19 kan identifisere de pasientene som trenger noe lavere dosering (intermedieære omsettere) og vesentlig lavere dose (langsomme omsettere) enn flertallet (raske omsettere). Langsomme omsettere trenger kanskje en tredel til en seksdel av standarddose avhengig av hvilket preparat som brukes, mens intermedieære omsettere trenger noe redusert dose.

Manuskriptet ble godkjent 4.5. 2006. Medisinsk redaktør Jens Bjørheim.

Litteratur

1. Legemiddelforbruket i Norge 2000–2004. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2005.
2. Waldum HL, Fossmark R, Bakke I et al. Hypergastrinemia in animals and man: causes and consequences. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 505–9.
3. Fossmark R, Johnsen G, Johanessen E et al. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 149–54.
4. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther* 2001; 23: 998–1017.
5. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1729–36.

6. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 575–83.
7. Armstrong D. Review article: gastric pH – the most relevant predictor of benefit in reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (suppl 5): 19–26.
8. Rohss K, Lind T, Wilder-Smith C. Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 531–9.
9. Aynacioglu AS, Sachse C, Bozkurt A et al. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 185–92.
10. de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J et al. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem* 1994; 269: 15419–22.
11. Shirai N, Furuta T, Moriyama Y et al. Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1929–37.
12. Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G et al. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinetics* 2001; 40: 411–26.
13. Andersson T, Rohss K, Bredberg E et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1563–9.
14. Kim KA, Shon JH, Park JY et al. Enantioselective disposition of lansoprazole in extensive and poor metabolizers of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 90–9.
15. Tanaka M, Ohkubo T, Otani K et al. Stereoselective pharmacokinetics of pantoprazole, a proton pump inhibitor, in extensive and poor metabolizers of S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 108–13.
16. El Omar EM, Oien K, Murray LS et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of H. pylori. *Gastroenterology* 2000; 118: 22–30.
17. Todd JA, Johnston DA, Dillon JF. The changing spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11: 215–9.
18. Ruscini JM, Page RL, Valuck RJ. Vitamin B(12) deficiency associated with histamine(2)-receptor antagonists and a proton-pump inhibitor. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 812–6.
19. Viste A, Ovrebo K, Maartmann-Moe H et al. Lansoprazole promotes gastric carcinogenesis in rats with duodenogastric reflux. *Gastric Cancer* 2004; 7: 31–5.
20. Qvigstad G, Arnestad JS, Brenna E et al. Treatment with proton pump inhibitors induces tolerance to histamine-2 receptor antagonists in Helicobacter pylori-negative patients. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1244–8.
21. Kleveland O, Syversen U, Slordahl K et al. Hypergastrinemia as a cause of chromogranin a increase in blood in patients suspected to have neuroendocrine tumor. *Digestion* 2001; 64: 71–4.
22. Orr WC. Sleep and gastroesophageal reflux disease: a wake-up call. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4 (suppl 4): S25–32.