

Behandling av gastroøsofageal reflukssykdom

Lette plager med reflukssymptomer forringer ikke livskvaliteten og kan kontrolleres med livsstilsendringer og bruk av håndkjøpspreparater ved behov. Ubehandlet gastroøsofageal reflukssykdom kan derimot gi betydelig sykdom, nedsatt livskvalitet og alvorlige komplikasjoner.

Oppgitte interessekonflikter: Se til slutt i artikkelen
Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Gastroøsofageal reflukssykdom er en tilstand med plagsomme symptomer og eventuelt slimhinneskade forårsaket av refluks av magesekkinhold til oesophagus. Følgen kan være nedsatt livskvalitet (1). Prevalensen er beregnet til 5–15 % i den voksne befolkningen i Norden (2). Hovedsymptomet er oftest brystbrann, en oppadstigende sviende ubehag og smerte fra epigastriet opp bak sternum. Dette opptrer vanligvis i de første timene etter et måltid og kan forverres når man bøyer seg fremover eller legger seg ned. Et annet vanlig symptom er oppstøt av surt eller bittert magesekkinhold til svelget. Atypisk forekommer også brystmerter, nattlig hoste eller bronkial obstruksjon. Svelgeproblemer, strikturer i oesophagus, heshet på grunn av slimhinneskade i larynx eller skade på tannemaljen kan ses etter langvarig reflukssykdom uten adekvat behandling. Den alvorligste komplikasjonen av sykdommen er Barretts oesophagus, dvs. dysplastiske forandringer i slimhinnen som hos ca. 10 % kan føre til utvikling av adenokarsinom. Selv om tilstanden er forbundet med mange ulike symptomer, finnes det personer med sykdommen som er helt symptomfrie (2).

Patofysiologi

Refluks av magesekkinhold til distale oesophagus er et fysiologisk fenomen etter måltider. Bare et mindretall av reflukspatientene

har nedsatt hviletonus eller kort nedre oesophagussfinkter. Den viktigste mekanismen for refluks er en vagusrefleks som gir 20–40 sekunders relaksasjon av nedre oesophagussfinkter. Brystbrann oppstår når refluks av ventrikelinnhold til oesophagus, primært saltsyre og pepsin, trenger ned i oesophagus-slimhinnen og stimulerer smertereceptorer. Alt da foreligger det histologiske forandringer med bl.a. utvidet rom mellom epitelcellene. Ved økende refluks oppstår inflammasjon i slimhinnen og eventuelt erosjon som kan være synlig ved gastroskopi (såkalt refluksøsofagitt). Hiatushernie, der proksimale del av ventrikkelen omkring cardia er trukket opp i mediastinum, disponerer for refluks og finnes hos 50–70 % av pasientene.

Utredning

Det finnes flere metoder for å stille diagnosen, men ingen kan betraktes som en gullstandard. Klassisk brystbrann er et nokså spesifikt symptom for reflukssykdom, og en grundig anamnese vil vanligvis kunne gi diagnosen. Sensitiviteten av brystbrann som hovedsymptom er likevel lav siden mange pasienter bare oppgir atypiske symptomer fra luftveiene eller ukarakteristiske smerter i brystet. Empirisk syresuppresjon med protonpumphegner i 5–10 dager hos pasienter med brystbrann uten alarmsymptomer angis å være et kostnadseffektivt diagnostisk supplement til anamnesen, men erfaringene er delte (3).

Gastroskopi kan være viktig for å vurdere graden av slimhinneskade og komplikasjoner (tab 1) (4, 5). Undersøkelsen er indisert hos pasienter med langvarige symptomer, fordi sannsynligheten er stor for å finne Barretts oesophagus, som i så fall anbefales fulgt opp med gastroskopi med biopsitaking. Sensitiviteten av gastroskopi ved reflukssykdom er lav siden bare 50 % har synlig øsofagitt (6). Reflukssykdom uten øsofagitt har erfaringsmessig et stabilt forløp, men pasientene har samme symptomer og behandlingsbehov som andre.

24-timers pH-måling, utført med en pH-

sensitiv elektrode plassert 5 cm proksimalt for nedre oesophagussfinkter har høyest sensitivitet og spesifisitet (80–90 %) av alle utredningsmetodene. Dessverre fanger heller ikke den opp alle pasienter med sykdommen. I Norge refunderes utgiftene til H₂-reseptorantagonister og protonpumphegner bare ved endoskopisk verifisert refluksøsofagitt eller ved patologiske forhold påvist ved 24-timers pH-måling. Hos pasienter med langvarige, betydelige symptomer og pasienter uten øsofagitt blir ønsket om refusjon av medikamentutgifter ofte en henvisningsgrunn.

Reflukssymptomer som ikke kvalifiserer som sykdom

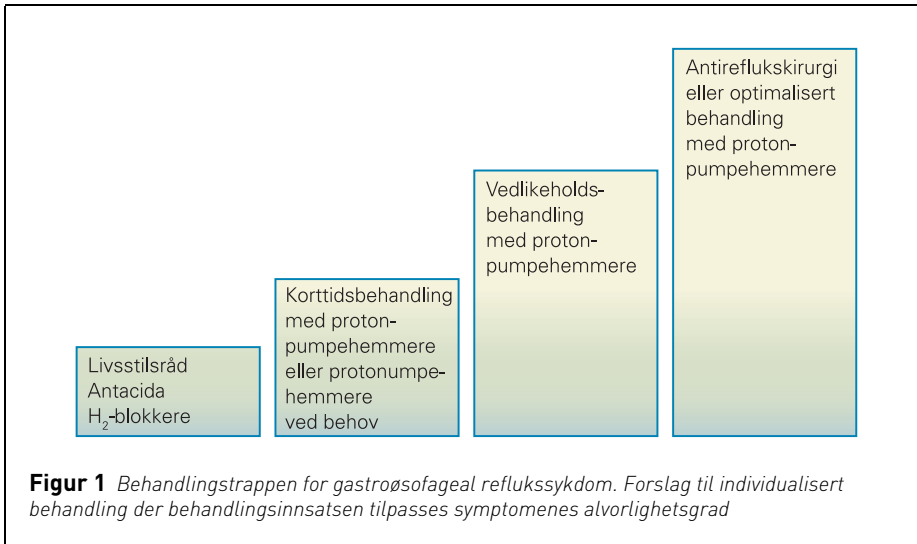
Lette reflukssymptomer som ikke går utover livskvaliteten og gjerne tilskrives uforsiktighet med kosten, er svært vanlig. Dette kvalifiserer ikke til diagnosen reflukssykdom. Denne gruppen pasienter skal ha en forklaring på hvorfor og hvordan symptomene oppstår, og de trenger enkle livsstilsråd og informasjon om håndkjøpspreparater for bruk ved behov.

Samtidig finnes mange storforbrukere av håndkjøpspreparater som har betydelige plager. Disse bør få råd om å søke lege, og en eventuell gastroskopi vil kunne avsløre ulcerasjoner, strikturer, forandringer som ved Barretts oesophagus eller kreft.

Behandlingsstrategi og behandlingsmål

Reflukssykdommen omfatter et spekter av symptomer. Alvorlighetsgrad og sykdomsforløp varierer og tilsier at behandlingen må individualiseres (fig 1). Når pasienten først søker lege, har livsstilsråd og håndkjøpspreparater ofte vært prøvd, men ikke hjulpet. Vanligvis er reflukssykdommen en kronisk residiverende tilstand der pasienten trenger tilgang på reseptpliktige medikamenter, i hvert fall i lange perioder. Hvis korttidsbehandling etterfølges av et raskt residiv, må vedlikeholdsbehandling vurderes, og eventuelt kirurgisk behandling på lengre sikt. Det viktigste behandlingsmålet er adekvat symptomlindring med varig bedring av livskvaliteten. Pasienten skal kunne arbeide i bøyde stilling, sove om natten, trene og spise et vanlig måltid uten plagsom refluks. Et annet behandlingsmål er å hindre slimhinnekomplikasjoner av refluksøsofagitt og laryngitt. Det er uenighet om dette krever full tilheling av de endoskopiske forandringene. Pasienter med Barretts oesophagus, uttalt øsofagitt og/eller peptiske strikturer skal behandles til

Legemidler i praksis er laget i samarbeid med Norsk forening for klinisk farmakologi, ved en arbeidsgruppe som består av Øyvind Melien, Rikshospitalet-Radiumhospitalet, Guttorm Raknes, Universitetssykehuset Nord-Norge, Jan Schjøtt, Haukeland Universitetssjukehus og Olav Spigset, St. Olavs Hospital.



Hovedbudskap

- Utredning og behandling av gastroøsofageal reflukssykdom må individualiseres
- Alle pasienter med reflukssymptomer/sykdom skal ha livsstilsråd
- Ved milde og intermitterende symptomer kan antacida, alginater og reseptfrie H₂-blokkere brukes etter behov
- Adekvate doser av protonpumpehemmere er den mest effektive medikamentelle behandlingen
- Laparoskopisk antireflukskirurgi er et alternativ for utvalgte pasienter

full symptomlindring, og de skal ikke ha opphold i medikasjonen.

Ikke-medikamentell terapi

Noen enkle tiltak forebygger erfaringsmessig reflukssymptomer og bør gjennomføres av alle pasienter enten de blir behandlet medikamentelt eller ikke (ramme 1). Slike råd kan være vanskelig å følge over tid, men slurv gir ofte tilbakefall av symptomer, selv under pågående medikamentell behandling.

Reseptfrie medikamenter

Antacida og alginater har raskt innsettende virkning og brukes etter behov ved milde intermitterende symptomer. Oppfatningen er at disse midlene kan brukes fritt siden de i liten grad absorberes fra gastrointestinkanalen. Man må likevel være oppmerksom på personer med nedsatt nyrefunksjon fordi store mengder kalsiumkarbonat kan føre til alkalose.

H₂-reseptorantagonister, spesielt som brusetabletter, likner antacida med tanke på raskt innsettende effekt, men har bedre og mer langvarig effekt på inntil ni timer. I Norge er opptil 24 tabletter av famotidin 10 mg og ranitidin 75 mg tilgjengelig reseptfritt.

H₂-reseptorantagonister på resept

Adekvat medikamentell syresekresjonshemming er hjørnesteinen i behandlingen av gastroøsofageal reflukssykdom. I årenes løp er det utviklet flere typer medikamenter som er forskjellig mht. hvor raskt de virker, graden av syresekresjonshemming og virketid. H₂-blokkerne cimetidin og høyere doser av famotidin og ranitidin er reseptpliktige. Selv om de ulike H₂-reseptorantagonistene har noe forskjellig grad av syrehemming og virketid, er det bred enighet om at de kan brukes om hverandre. Ved moderate, intermitterende symptomer kan de tas ved behov. Ved persisterende symptomer kan fast dosering forsøkes og da helst i høyere doser. Pga. kort virketid må H₂-reseptorantagonistene ofte

gis 3–4 ganger daglig. Ved reflukssykdommen er de erfaringsmessig ofte bedre egnet til anfallsbehandling enn til fast bruk. Det skyldes mindre effekt på måltidsstimulert syresekresjon og uttalt toleranseutvikling (7).

Protonpumpehemmere

Protonpumpehemmere er den mest effektive medikamentelle behandling for reflukssykdommen (8). I parietalcellen aktiveres og bindes medikamentene til H⁺, K⁺-ATPase-molekylet (syrepumpen) og hemmer denne nær irreversibelt. Både basal og stimulert syresekresjon hemmes effektivt. Med en fast morgendose kan median pH i magesekken heves med 2–4 enheter i inntil 8–16 timer. Denne effekten kommer gradvis i løpet av 1–4 døgn etter oppstart av behandlingen. Protonpumpehemmere er derfor lite egnet som anfallsbehandling. Midlene gir generelt god symptomkontroll og tilheling av øsofagitten hos 80–90 % av pasientene. I tillegg har studier vist normalisering av livskvaliteten hos de fleste av dem. Medikamentene har vært i klinisk bruk i ca. 15 år og er i dag ansett for å være trygge til langtidsbruk (9).

Langvarig og eventuelt livslang behandling er vanlig fordi sykdommen er kronisk og ofte residiverer raskt etter seponering. Noen pasienter føler at daglig inntak av medikamenter bare er nødvendig i perioder, noe som nok gjenspeiler et mer svingende sykdomsforløp. Ved sykdom uten eller med lett øsofagitt kan man forsøke seponering etter 4–8 uker (tab 1). Ved residiv av plagsomme symptomer etter seponering og/eller påvisning av øsofagitt grad II-III anbefales fast dosering av protonpumpehemmere.

I Norge er omeprazol, lansoprazol, pantoprazol og esomeprazol tilgjengelige. Hos de fleste pasienter er disse likeverdige, men hos enkelte vil bruk av de mest potente midlene (esomeprazol, lansoprazol) gi noen fordeler. Protonpumpehemmere gis rutinemessig én gang daglig, like før frokostmåltidet, og vil hos de fleste gi symptomlindring gjennom hele døgnet. Enkelte pasienter med mye

nattlige symptomer vil kunne ha behov for inntak to ganger daglig, før frokost og før kveldsmåltidet eller bare før kveldsmåltid. Bivirkningsspektret er noe ulikt for ulike protonpumpehemmere og det kan bli aktuelt å veksle mellom dem. Tablettformuleringen er forskjellig, noe som er viktig å tenke på hos pasienter med svelgevansker. De kan med fordel enten bruke esomeprazol oppløst i drikke eller lansoprazol smeltetabletter (Lanzo Melt). Esomeprazol har vist seg å være mest effektivt i tilheling og symptomlindring av øsofagitt grad II-III. Midlet har lengre virketid enn andre protonpumpehemmere, og trolig vil færre pasienter trenge dosering to ganger daglig.

Norske refusjonsregler for legemidler mot reflukssykdom

Legemidler for behandling av reflukssykdommen refunderes etter blåreseptforskriften §9 punkt 41 til pasienter med verifisert refluksoøsofagitt eller ved patologiske forhold påvist ved 24-timers pH-måling. Ranitidin er nå foretrukket legemiddel blant H₂-blokkerne. Blant protonpumpehemmere er lansoprazol, omeprazol og pantoprazol likestilte som foretrukne legemidler. Foretrukket legemiddel skal forskrives med mindre tungtveiende medisinske grunner foreligger, som bivirkninger eller allergiske reaksjoner. Andre tungtveiende grunner kan være svært uttalt øsofagitt, Barretts oesophagus eller peptisk striktur. Hvis en av de foretrukne protonpumpehemmere har vært prøvd i fire uker uten tilstrekkelig symptomlindring, kan esomeprazol forskrives. Hvis ranitidin gir utilstrekkelig effekt, vil det oftest være riktig å skifte til protonpumpehemmer. Lanzo Melt kan forskrives på blåresept bare til pasienter med betydelig dysfagi etter §10a med særlig søknad til NAV trygd.

Strategier for opp- og nedtrapping

Siden det finnes flere typer medikamenter med forskjellig virkningsprofil, er det diskusjon om hvordan de best skal brukes. En

Ramme 1

Viktige livsstilsråd til alle pasienter med reflukssymptomer/-sykdom

- Kosten skal være fettfattig
- Måltidene skal være små og hyppige
- Mat som erfaringsmessig øker refluks unngås – bl.a. kaffe og sjokolade
- Matinntak og røyking unngås etter kl 20 ved nattlig refluks
- Hodeenden av sengen bygges opp med 15 cm høye treblokker

mulighet er å starte med det minst potente medikamentet (H_2 -reseptorantagonist) og ev. trappe opp til en protonpumpehemmer hvis ikke behandlingsmålet nås (opptrapping). Den motsatte strategien er å begynne med en protonpumpehemmer for raskt å oppnå god symptomlindring og deretter trappe ned til en H_2 -reseptorantagonist eller en protonpumpehemmer med en laveste dose som holder pasienten symptomfri (nedtrapping) (10). Den siste strategien synes å være mest kostnadseffektiv.

Motilitetsfremmende midler

Motilitetsforstyrrelser i oesophagus, mage-sekk og særlig cardia er sentrale i patogenesen av reflukssykdommen. Metoklopramid og cisaprid er vist å lindre reflukssymptomer, men har i dag liten plass i behandling av tilstanden hos voksne, på grunn av alvorlige bivirkninger. Flere motilitetsfremmende medikamenter, spesielt utviklet med tanke på modulering av nedre sfinkterfunksjon i oesophagus, er under utvikling.

Behandlingsresistent reflukssykdom

Inntil 10–15 % av pasientene blir ikke symptomfrie som forventet ved behandling med protonpumpehemmere. De vanligste årsakene er enten at syresekresjonshemmingen er utilstrekkelig eller at diagnosen helt eller delvis er feil. Det første tiltaket er å innskjerpe livsstilsrådene. Man kan forsøksvis doble

dosen av protonpumpehemmere, gjerne dose- re to ganger daglig, før frokost og kveldsmat, over en periode på 4–8 uker. Det kan påvises utilstrekkelig syresekresjonshemming ved 24-timers pH-måling samtidig i oesophagus og ventrikkel, mens pasienten er under behandling. Natlig syregjennombrudd til tross for behandling med protonpumpehemmere er det vanligste funnet. En dose H_2 -reseptorantagonist ved sengetid eller ved oppvåkning om natten kan lindre effektivt. Effekten av protonpumpehemmere kan variere med bl.a. metabolismen i lever, absorpsjon i tarm, *Helicobacter pylori*-infeksjon i ventrikkel og mutasjon i syrepumpen, noe som er sjeldent. Hos andre pasienter med restsymptomer kan dette for eksempel skyldes funksjonell dyspepsi, en oesophagus som er hypersensitiv for syre og/eller distensjon, galleveissykdom eller irriterbar tarm- syndrom.

Kirurgisk behandling

Kirurgisk intervensjon i form av fundoplikasjon er et alternativ for utvalgte pasienter. Nyere studier har vist at inngrepet er minst likeverdig med medikamentell terapi med en protonpumpehemmer (9). Unge reflukspasienter som ønsker å unngå langvarig medikamentell behandling, kan med fordel vurderes for operasjon (11). Pasienten skal ha sikker reflukssykdom og oppleve i hvert fall en bedring av medikamentell syresekresjonshemming. Nå blir de fleste pasienter operert laparoskopisk, noe som forkorter både oppholdet i sykehus og rekonvalesenstiden betraktelig.

Konklusjon

Gastroesofageal reflukssykdom er en vanlig sykdom, og utredningen avhenger av symptombildet og pasientens alder. Nær halvparten av pasientene har ingen sikker øsofagitt ved gastroskopi, men behandlingsbehovet er det samme. Behandlingen sikter på symptomlindring og forebygging av komplikasjoner, og baserer seg i dag stort sett på syresekresjonshemming. Enkle tiltak med livsstilsendring har effekt på symptomer hos mange pasienter, men er sjelden nok alene. Protonpumpehemmere virker mest effektivt på syresekresjonen, men antacida og H_2 -re-

septorantagonister kan noen ganger være gode alternativer. Til utvalgte pasienter er laparoskopisk antirefluksskirurgi et velegnet alternativ.

Isaac Essilfie

isaac.essilfie@helse-bergen.no
Gastroenterologisk seksjon
Medisinsk avdeling
og
Institutt for indremedisin
Haukeland Universitetssjukehus
Universitetet i Bergen
5021 Bergen

Dag Arne Lihaug Hoff

Institutt for indremedisin
Haukeland Universitetssjukehus
og
Gastroenterologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Ålesund sjukehus

Jan Gunnar Hatlebakk

Gastroenterologisk seksjon
Medisinsk avdeling
og
Institutt for indremedisin
Haukeland Universitetssjukehus

Oppgitte interessekonflikter: Jan Gunnar Hatlebakk har mottatt honorar for foredrag fra Astra-Zeneca og Wyeth. De andre forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Dent J, Brun J, Fendrick AM et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (suppl): 1–16.
2. Ronkainen J, Perti A, Storskrubb T et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 275–85.
3. Johnsson F, Hatlebakk JG, Klintonberg AC et al. One-week esomeprazole treatment: an effective confirmatory test in patients with suspected gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2004; 38: 354–9.
4. Lundell LR, Dent J, Bennett JR et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 172–80.
5. Hatlebakk JG, Berstad A, Carling L et al. Lanzo-prazole vs omeprazole in short term treatment of oesophagitis. Results of a Scandinavian multicentre trial. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 224–8.
6. Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH et al. Heartburn treatment in primary care: randomized double blinded study for 8 weeks. *BMJ* 1999; 319: 550–3.
7. Hatlebakk JG, Berstad A. Gastroesophageal reflux during 3 months of therapy with ranitidine in reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 954–8.
8. Veldhuyzen van Zanten SJ, Chiba N, Armstrong D et al. A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride or placebo in helicobacter pylori negative primary care patients with dyspepsia: the CADET-HN study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1489–90.
9. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE et al. Seven-year follow-up of a randomized clinical trial comparing proton-pump inhibition with surgical therapy for reflux oesophagitis. *Br J Surg* 2007; 94: 198–203.
10. Howden CW, Henning JM, Huang B et al. Management of heartburn in a large, randomized, community-based study: comparison of four therapeutic strategies. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1704–10. Rettelse: *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2809.
11. Lundell L. Laparoscopic fundoplication is the treatment of choice for gastro-esophageal reflux disease. *Protagonist. Gut* 2002; 51: 472–4.

Manuskriptet ble mottatt 20.6. 2006 og godkjent 4.10. 2007. Medisinsk redaktør Geir Jacobsen.

Tabell 1 Klassifisering av refluksoesofagitt ut fra det endoskopiske bildet (4, 5)

Los Angeles' klassifisering	Berstads klassifisering
Grad A En-flere slimhinnedefekter som er mindre enn 5 mm lange	Grad I En eller flere røde striper eller flekker på toppen av slimhinnedefoldene
Grad B En-flere slimhinnedefekter som er mer enn 5 mm lange	Grad II Konfluerende røde flater på slimhinnedefoldene med eller uten fibrin
Grad C En-flere slimhinnedefekter som omfatter hele flaten mellom toppen av 2 folder, men mindre enn 75 % av omkretsen av spiserøret	Grad III Ulcerasjon og/eller striktur i tillegg til forandringer som ved grad II
Grad D En-flere slimhinnedefekter som omfatter mer enn 75 % av omkretsen av spiserøret	