

Riktig bruk av protonpumpehemmere ved reflukssykdom

Protonpumpehemmere (PPI) er de mest brukte reseptpliktige medikamenter ved gastroøsofageal reflukssykdom. Undersøkelser tyder på ulik forskrivingspraksis blant leger og varierende bruk blant pasientene. Hvordan brukes disse medikamentene riktigst, til pasienter med ulike behandlingsbehov og i ulike situasjoner?

Refluksplager er den hyppigste sykdom i øvre del av mage-tarm-kanalen og rammer alle aldersgrupper, fra spedbarn til de aller eldste. Ca. 8% av voksne oppfyller kriteriene for reflukssykdom. Hos mange er symptomene begrensende for livsutfoldelse og livskvalitet (1), og de indirekte kostnadene for samfunnet i form av nedsatt produktivitet kan være betydelige (2). Hos flertallet er sykdommen kronisk, men ofte med vekslende behov for behandling over tid.

Den mest effektive medikamentelle behandlingen for refluks er protonpumpehemmere (PPI), som hemmer ventrikkelens syreskresjon mer uttalt og med lengre virketid enn andre tilgjengelige legemidler (3). Forbruket av disse medikamentene i Norge er lavere enn ellers i Europa, men har økt med inntil 10% årlig i perioden 2003–08 (4). Både over- og underforbruk er potensielt uheldig, og det er viktig at medikamentene brukes optimalt.

Artikkelen er ment å gi praktiske råd om bruk av protonpumpehemmere ved reflukssykdom og er basert på søk i PubMed, egen klinisk erfaring og forskning, samt på norske refusjonsregler for reseptpliktige legemidler.

Patofysiologi

Refluksykdom er karakterisert ved retrosentral brennende smerte (brystbrann) og oppstøt til pharynx. Dette skyldes tilbakestrøm av ventrikkelinhold til oesophagus. Lukkemekanismene i cardia, primært den fysiologiske sfinkter svikter av ulike grunner, oftest i timene etter måltider. Refluksa-tet skader mucosa ved sitt innhold av HCl, pepsin og i varierende grad gallesyrer, mens protonpumpehemmere reduserer vevsskaden. Gastroskopi viser refluksøsofagitt hos ca. 40–50% av pasientene med typiske reflukssymptomer (5).

Selv om gastroskopifunn er normale, er slimhinnen ofte abnorm, med økt permeabilitet og inflammasjon (6). Følsomheten for refluks i spiserøret varierer mye (7), noe som delvis kan forklare ulike behov for syreskresjonshemming for å oppnå symptomlindring.

Behandlingsmål

Hovedmålet ved behandling av reflukssykdom er å lindre eller forebygge symptomer og derved bedre livskvaliteten. Hos pasienter med vesentlige slimhinneskader i form av refluksøsofagitt grad C-D, bør tilheling verifiseres ved kontrollgastroskopi. Ved tilheling håper man å forebygge komplikasjoner, primært metaplasi (Barretts oesophagus) og adenokarsinom i oesophagus, en effekt som ikke er dokumentert. Vi observerer derimot svært sjelden peptiske strikturer hos pasienter som bruker protonpumpehemmer fast.

Farmakologi

Protonpumpehemmere er substituerte benzimidazoler som binder nærmest irreversibelt til aktive protonpumper (H⁺K⁺ATPase). Syreproduksjonen hemmes uansett stimulus, ikke minst er effekten god på måltidsindusert syreskresjon. Effekten øker over dager, til stabil hemming av syreskresjonen ca. dag 4–5. Stor interindividuell forskjell i farmakokinetikk gir ulik effekt og virketid av samme dose (8). I Norge markedsføres omeprazol, lansoprazol, pantoprazol og esomeprazol, hvert middel i to tablettstyrker. Medikamentene er ikke ekvivalente mg for mg. Der er et stort spenn i effekt fra pantoprazol 20 mg til esomeprazol 40 mg (9). I klinisk bruk synes «standarddosene» omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg og esomeprazol 20 mg å være nokså likeverdige, mens esomeprazol 40 mg er vist å gi bedre tilheling og symptomlindring ved høygradig refluksøsofagitt (10). Lavere doser enn disse kan forsøkes som vedlikeholdsbehandling. Generisk lansoprazol 30 mg og pantoprazol 40 mg er som oftest lavest i pris og mest kostnadseffektivt hos de fleste pasientene (11).

Utredning ved reflukssykdom

Når en pasient første gang tar opp reflukssymptomer med sin lege, kan behovene være forskjellige. GerdQ er et spørreskjema som langt på vei kan skille reflukssykdom fra andre abdominale symptomer som skal

Jan G. Hatlebakk

jhat@helse-bergen.no

Birgitte-Elise Grinde Emken

Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssykehus

Valery Glazkov

Medisinsk avdeling
Haugesund sykehus

Dag Arne Lihaug Hoff

Medisinsk avdeling
Ålesund sykehus

Trygve Hausken

Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssykehus



Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

HOVEDBUDSKAP

Hos flertallet av reflukspasienter er vedlikeholdsbehandling med protonpumpehemmere mest virkningsfullt, men dosen skal søkes redusert til den laveste som gir effektiv symptomlindring

Hos yngre pasienter med typisk klinisk bilde og kort symptomvarighet kan det gjøres et behandlingsforsøk med protonpumpehemmere uten gastroskopi, ellers er gastroskopi indisert

En andel av pasientene trenger økt dose, men det gir sjelden effekt å øke den utover dobbelt standarddose

Protonpumpehemmere kan kombineres med H₂-blokker tatt ved behov

Når du tenker over symptomene du har hatt de siste 7 dagene, hvor ofte opplevde du følgende:

Svar på spørsmålene ved å krysse i én rute per rad.

	Antall dager			
	0	1	2-3	4-7
1. Hvor ofte opplevde du en brennende følelse bak brystbeinet (halsbrann)?	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)
2. Hvor ofte opplevde du at mageinnholdet (væske eller mat) kom opp i halsen eller munnen (oppstøt)?	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)
3. Hvor ofte opplevde du smerte i midtre, øvre del av magen?	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
4. Hvor ofte var du kvalm?	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
5. Hvor ofte opplevde du at det var vanskelig å få en god natts søvn på grunn av halsbrann og/eller oppstøt?	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)
6. Hvor ofte tok du en annen medisin for halsbrann og/eller oppstøt i tillegg til det legen hadde anbefalt? (f.eks. Titracal, Link, Novaluzid, Zantac, PepsiDuo)?	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)

Figur 1 GerdQ – skjema til bruk i utredning av refluks sykdom [12, 13]. Pasienten fyller selv ut skjemaet. Skår for de ulike svaralternativene er angitt i parentes i rødt. Poengene summeres. En skår på ≥ 8 gir høy sannsynlighet for refluks sykdom. En endring i skår slik at ingen av spørsmålene 1–2 og 5–6 skårer over 1, regnes som god respons på behandling. Gjengitt etter tillatelse fra AstraZeneca

utredes endoskopisk, samt fanger opp grad av symptombyrde (12, 13). Det består av bare seks spørsmål, og er dessuten nyttig å bruke i oppfølging av pasienter under medikamentell behandling (fig 1). Generelt trenger ikke yngre mennesker med typiske og moderate refluks symptomer av kort varighet og uten alarmsymptomer (blødning, anemi, dysfagi, vekttap) endoskopisk utredning. De bør få livsstilsråd og tilbud om H₂-blokkere ved behov («hvit» resept) (fig 2). Ved liten symptombyrde kan man la være å behandle med medikamenter. Ved åpenbar påvirkning av livskvalitet kan det gis en protonpumpehemmer på «hvit» resept for en periode uten først å gjøre gastrokopi (fig 2). Flere studier har vist at alvorlig sykdom ikke blir oversett ved dette (5, 13). Kostnadene for pasienten ved generisk protonpumpehemmer på «hvit» resept er lave.

Det er tvilsomt om effekt av protonpumpehemmere på brystmerter, refluks symptomer og dyspepsi kan tas til støtte for diagnosen refluks sykdom (14). Dette kan dels skyldes placeboeffekt, dels uklare responsparametre.

Hovedindikasjoner for endoskopisk utredning er alarmsymptomer (som nevnt over), luftveissymptomer, alder over 50 år, symptomer i mer enn fem år, eller nattlige symptomer. Pasienter som er bekymret for kreft, bør også tilbys gastrokopi. Hvis ventetiden er lang, kan en protonpumpehemmer gis. Denne bør seponeres senest to uker før prosedyren. Opplysninger om effekten både av å starte og avslutte medikasjon er nyttig i vurderingen av videre behandlingsbehov. Manometri og 24t pH-måling er primært

indisert hos pasienter der man vurderer kirurgisk inngrep, hos pasienter som ikke har nytte av behandling med protonpumpehemmere, eller ved atypiske symptomer der gastrokopi viser normale slimhinner.

Forskrivningsregler i Norge

Protonpumpehemmere er indisert ved refluks sykdom der pasienter fortsatt er plaget av betydelige symptomer til tross for bruk av H₂-blokkere og antacida. Refusjon etter §2 (blå resept) gis bare etter forskrivning av spesialist og når sykdommen er dokumentert ved endoskopisk funn av refluksøsofagitt eller patologisk 24t pH-måling. 24t pH-måling skal enten vise abnormt økt syreeksposering i oesophagus eller signifikant assosiasjon i tid mellom symptomepisoder og reflux. Et av de rimeligste preparatene lansoprazol, omeprazol eller pantoprazol skal forsøkes først. Bare der symptomlindring er utilstrekkelig etter minst fire ukers fast bruk, kan esomeprazol forskrives. Tilleggsindikasjoner for esomeprazol er uttalt refluksøsofagitt, strikturer eller metaplasi.

Korttidsbehandling med protonpumpehemmere

Initial behandling for refluks symptomer, særlig i fravær av øsofagitt, bør gis i 1–2 måneder, hvorefter behandlingsresultatet vurderes, ev. ved bruk av spørreskjema (fig 2):

– Hvis pasienten etter 1–2 måneder er fornøyd med lindring av symptomer, (enten pasienten er gastrokopert eller ikke), bør man forsøke å seponere protonpumpehemmerne, med mindre endoskopi har vist uttalt øsofagitt. Etter 1–2 måneders behand-

ling vil man hos > 80% ha oppnådd tilheling av refluksøsofagitt (11) og redusert syresensitivitet i spiserøret. Ved raskt og betydelig symptomresidiv etter seponering er det oftest indikasjon for vedlikeholdsbehandling (fig 3) hvor man starter opp igjen med samme dose av samme protonpumpehemmer. Man skal likevel forsøke å redusere vedlikeholdsdosen til den laveste effektive dose, samtidig som pasienten minnes om enkle livsstilsråd for å begrense symptomgjennombrudd.

– Om lindring av refluks symptomer ikke er tilfredsstillende, kan dosen av protonpumpehemmer dobles i en periode, eller man kan gjøre et forsøk med esomeprazol 40 mg daglig. En enkel morgendose 15–30 min før frokost gir erfaringsmessig best etterlevelse. Dersom pasienten har symptomer om kvelden og natten, er det logisk å dele døgndosen i en morgendose før frokost og en kveldsdose før et måltid i tiden kl 18–20. Vi ser sjelden effekt av å øke døgndosen utover dobbelt standarddose. Ved fortsatt terapivikt bør pasienten utredes som angitt i avsnittet om behandlingsresistens under.

Mange pasienter har intermitterende symptomer og ønsker å behandle symptomer bare når de oppstår. Protonpumpehemmere i de formuleringer som nå er tilgjengelige i Norge, er mindre egnet enn H₂-blokkere for slik bruk idet effekt oppnås først etter 1–2 døgn. Protonpumpehemmere kan derimot brukes forebyggende i kortere og lengre perioder der symptomer forventes (feriereiser, fysiske anstrengelser etc.).

Behandlingsresistens

Pasienter som ikke får tilfredsstillende symptomlindring med protonpumpehemmere, eventuelt i dobbelt dose, skal utredes. Man må først sikre seg at pasienten har tatt medikamentet som foreskrevet (daglig inntak, fastende før normalstore måltider). Ofte vil det ved nøye utspørring vise seg at refluks-symptomene faktisk er borte, men at pasienten fortsatt har andre ubehag som ikke kan forventes lindret av syresekresjonshemming (dyspepsi, irritabel tarm etc.). Andre opplever at refluksymptomer kommer tilbake under behandling, kanskje fordi vedkommende har lettet på begrensninger i kosten, har økt fysisk aktivitet etc.

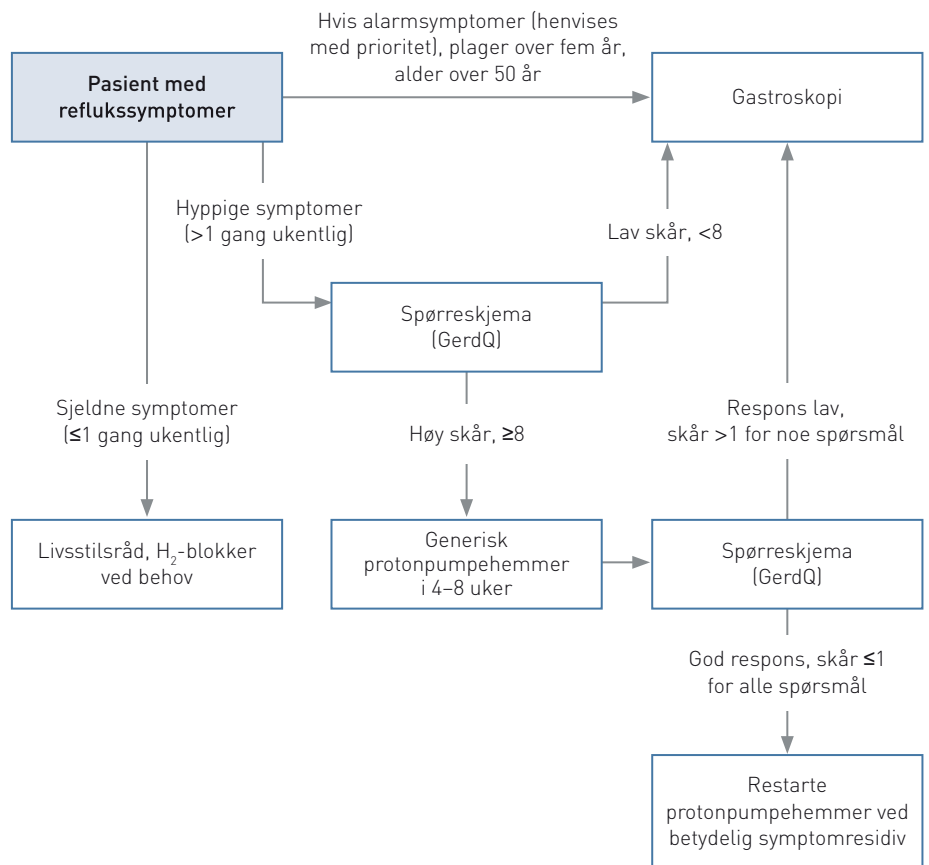
Vi utreder ikke pasienter med dårlig behandlingsrespons før de har brukt standard-dose to ganger daglig i > 4 uker. Hos denne pasientgruppen seponeres ikke protonpumpehemmere før utredning, som er gastroskopi og impedans-pH-måling. Hvis symptomepisoder er assosiert med refluks, kan styrken på protonpumpehemmer økes, eller antireflukskirurgi vurderes, særlig hos pasienter som har regurgitasjon som restsymptom. Enkelte har glede av å supplere PPI-behandling med en H₂-blokker (gjerne brusetablett) tatt bare ved symptomgjennombrudd, eller et alginat tatt forebyggende ved sengetid.

Langtidsbehandling med protonpumpehemmere eller antireflukskirurgi?

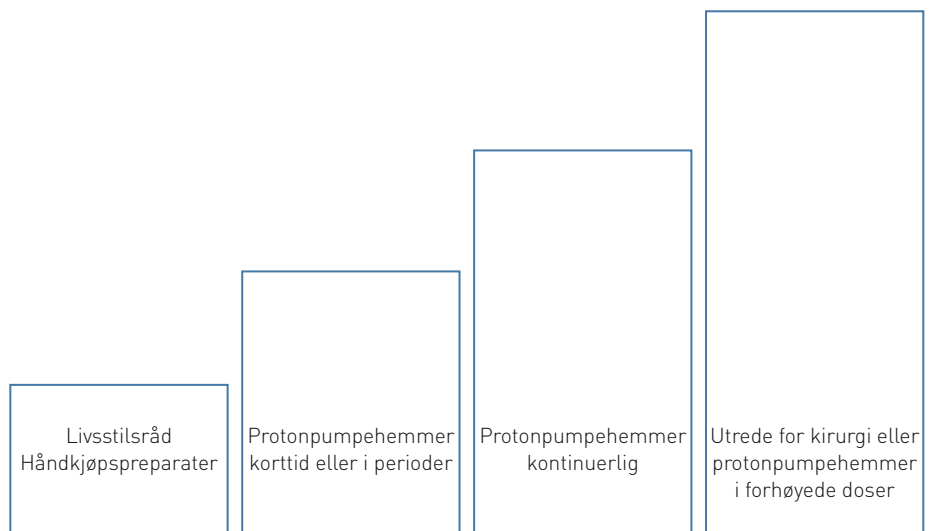
Randomiserte, sammenliknende studier har ikke vist viktige forskjeller i effekt av antireflukskirurgi og vedlikeholdsbehandling med protonpumpehemmere (15), verken når det gjelder symptomlindring, livskvalitet eller sikkerhet innenfor en tidsperiode på inntil 12 år. Det er sannsynligvis bare en undergruppe av pasienter som har vesentlig bedre effekt av kirurgisk inngrep, ved at operasjonen reduserer frekvens og volum av refluks til spiserøret. Hele 10–15 % av pasienter som opereres, får vesentlige nye ubehag etter inngrepet, gjerne i form av oppblåsthet og mye tarmluft (16). Hos flertallet av de mange reflukspatientene er vedlikeholdsbehandling med protonpumpehemmere foretrukket behandlingsstrategi. Helicobacter pylori-assosiert gastritt og atrofi kan forverres ved PPI- bruk (17) og eradikasjon kan være rimelig for langtidsbruk.

Diskusjon

Protonpumpehemmere er blitt standardbehandling hos pasienter med gastroøsofageal refluks sykdom når symptomene i vesentlig grad forringer pasientens livskvalitet. Kortvarig bruk er forbundet med svært lite ubehag (10). Forskning i helseregistre har derimot vist moderat økt forekomst av pneumoni og tarminfeksjoner, inklusive Clostridium difficile (18). Man har diskutert om det er økt risiko for osteoporose med fare for frakturer hos pasienter som har brukt protonpumpehemmere over lengre tid (19–21).



Figur 2 Foreslått algoritme for enkel utredning og initial behandling hos yngre pasienter (< 50 år) med refluks-symptomer, men ingen alarmsymptomer (blødning, anemi, vekttap, dysfagi). Et spørreskjema (GerdQ, fig 1), kan benyttes for å skille ut pasienter med rene refluksplager, som kan behandles uten gastroskopi i første omgang



Figur 3 Behandlingsstrapp ved påvist refluks. Pasienter med lette plager kan behandles med H₂-blokker ved behov, mer alvorlige plager behandles med protonpumpehemmere i perioder, kontinuerlig eller i noen tilfeller i dobbelt dose

Nye data taler mot at interaksjon med aktivering av clopidogrel på CYP 2C19-nivå har klinisk betydning i form av økt kardiovaskulær risiko (21). Det er i dag få holdepunkter for faktisk økning i malign sykdom selv ved langvarig PPI- bruk (22). Det er likevel all grunn til å begrense behandlingsperiodene og dosen til den lavest effektive. Hos unge

pasienter er empirisk korttidsbehandling ved klassiske refluksymptomer rimelig, mens langtidsbehandling kan være indisert ved residiv av plagsomme symptomer. Livsstilsråd må ofte gjentas for å opprettholde god behandlingseffekt. Langtidsbehandling med protonpumpehemmere på uklare indikasjoner må unngås.

Jan G. Hatlebakk (f. 1959)

er overlege i indremedisin og fordøyelsessykdommer og professor II i gastroenterologi og klinisk ernæring. Hovedinteresse er spiserørs-sykdommer med reflukssykdom som fremste forskningsfelt. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Birgitte-Elise Grunde Emken (f. 1966)

er overlege i indremedisin og fordøyelsessykdommer. Hun forsker innen motilitet og reflukssykdom. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Valery Glazkov (f. 1970)

er overlege i indremedisin og fordøyelsessykdommer og forskningsstipendiat innen reflukssykdom og dyspepsi. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Dag Arne Lihaug Foss (f. 1965)

er overlege i indremedisin og fordøyelsessykdommer og har forskerstilling. Han har forskningsbakgrunn innen biomekanikk og smertegenese fra spiserøret. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Trygve Hausken (f. 1951)

er overlege i indremedisin og fordøyelsessykdommer og professor I i gastroenterologi og klinisk ernæring. Han har lang forsker erfaring innen funksjonell mage- og tarmsykdom og bruk av ultralyd innen gastroenterologi. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

- Wiklund I. Quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (suppl): 46–53.
- Gisbert JP, Cooper A, Karagiannis D et al. Impact of gastroesophageal reflux disease on work absenteeism, presenteeism and productivity in daily life: a European observational study. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 90–6.
- Robinson M. Review article: the pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors—overview and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (suppl 6): 1–10.
- Legemiddelforbruket I. Norge 2003–07. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2008. www.fhi.no/dav/243db6d1be.pdf (16.5.2012).
- Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen P et al. Heartburn treatment in primary care: randomized, double-blind study for 8 weeks. *BMJ* 1999; 319: 550–3.
- Geay J, Chaumette T, Hatlebakk J et al. Etude fonctionnelle et moléculaire de la muqueuse de l'oesophage distal. Corrélations avec les caractéristiques du reflux acide et non acide. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31 (suppl 1): A 223.
- Smith JL, Opekun AR, Larkai E et al. Sensitivity of the esophageal mucosa to pH in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 683–9.
- Hunfeldt NG, Touw DJ, Mathot RA et al. A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and pantoprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 150–9.
- Miner P Jr, Katz PO, Chen Y et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2616–20.
- 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.
- Moayyedi P. Economic reflections on proton pump inhibitor therapy for non-erosive reflux disease. *Digestion* 2008; 78 (suppl 1): 61–9.
- Jones R, Junghard O, Dent J et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 1030–8.
- Jonasson C, Moum B, Bang C et al. Randomised clinical trial: a comparison between a GerdQ-based algorithm and an endoscopy-based approach for the diagnosis and initial treatment of GERD. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1290–300.
- Bytzer P, Jones R, Vakil N et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1360–6. doi: 10.1016/j.cgh.2012.06.030.
- Galmiche J-P, Hatlebakk JG, Attwood SE et al. Laparoscopic antireflux surgery vs long-term esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 309: 1969–77.
- Rohof WO, Bisschops R, Tack J et al. Postoperative problems 2011: fundoplication and obesity surgery. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 809–21.
- Lundell L, Havu N, Miettinen P et al. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 639–47.
- Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2047–56, quiz 2057.
- Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N et al. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2323–30.
- Lodato F, Azzaroli F, Turco L et al. Adverse effects of proton pump inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 193–201.
- Chen J, Yuan YC, Leontiadis GI et al. Recent safety concerns with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 93–114.
- Graham DY, Genta RM. Long-term proton pump inhibitor use and gastrointestinal cancer. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 543–7.

Mottatt 6.1. 2012, første revisjon innsendt 22.6. 2012, godkjent 29.11. 2012. Medisinsk redaktør Kristin Viste.