

Protonpumpehæmmere – er forbruget hensigtsmæssigt?



Protonpumpehæmmerne (PPI) inaktiverer K^+H^+ -ATPasen i parietalcellerne irreversibelt. Klinisk afspejles effekten i høje helingsrater og hurtig symptomlindring ved behandling af peptiske ulcera (ventrikel- og duodenalulcus) og refluxsygdom.

Der er ikke klinisk relevante forskelle i effekt på de 5 PPI præparater, der aktuelt findes på det danske marked. Ækvieffektive standarddoser, se tabel 1.

Både omeprazol og pantoprazol har lægemiddelformer til intravenøs (i.v.) brug, hvor prisen er væsentlig højere end for peroral (p.o.) administration (tabel 1).

Peptisk ulcus

Helicobacter pylori-associerede ulcera ophæler, når bakterien eradikeres (tekstboks 1), hvilket er tilfældet i mere end 90% af tilfældene. Dog vil ca. $\frac{1}{3}$ af patienterne fortsat have symptomer i form af dyspepsi, og dette forklarer muligvis den fortsatte brug af PPI, idet der som hovedregel ikke er behov for syrehæmmende behandling efter en eradikationskur.

ASA/NSAID-udløste ulcera heler under såvel kortvarig H_2 -blokker som PPI-behandling, hvis ASA/NSAID-behandlingen seponeres.

Tekstboks 1.

Eradikationskur af Helicobacter pylori.

PPI i standarddosering 2×dgl. i 7 dage + amoxicillin 1.000 mg 2×dgl. i 7 dage + claritromycin 500 mg 2×dgl. i 7 dage eller metronidazol 500 mg 2×dgl. i 7 dage.

Mikrobiologerne anbefaler metronidazol pga. bekymring for resistensudvikling mod makrolider. Forbruget af makrolider til eradikationskur udgør dog kun få % af det samlede makrolidforbrug. Gastroenterologerne anbefaler claritromycin pga. bedre effekt og færre bivirkninger.

Ved fortsat behov for NSAID er både H_2 -blokker i dobbelt dosering, PPI og prostaglandinanalogen misoprostol effektive som sekundær ulcusprofylakse. Den profylaktiske effekt i forhold til udvikling af ulcuskomplikationer (perforation, blødning) er ikke afklaret. Et alternativ til NSAID i de tilfælde, hvor der er tendens til ulcus, er de mindre ulcerogene COX-2 hæmmere.

Refluxsygdom

Patienter med endoskopisk esophagitis og/eller abnorm 24-timers pH-måling har per definition refluxsygdom.

PPI er særdeles effektive til behandling af esophagitisrelaterede symptomer. Symptomlindringen indtræder hurtigt ved behandling med PPI 77,4% +/- 10,4% sammen-

Juni 2002

**Protonpumpehæmmere –
er forbruget hensigtsmæssigt?
side 1**

**Protonpumpehæmmere
intravenøst – hvem skal have
det? side 3**

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

Tabel 1. Billigste priser pr. 13/5 2002 for perorale og intravenøse PPI.

Lægemiddel	Standarddosering (DDD)	Pris pr. DDD
Esomeprazol (Nexium)	20 mg	11,95 kr.
Lanzoprazol (Lanzo)	30 mg	10,85 kr.
Omeprazol (Losec)	20 mg	16,40 kr.
Pantoprazol (Pantoloc)	40 mg	10,75 kr.
Rabeprazol (Pariet)	20 mg	12,30 kr.
Omeprazol i.v. (Losec)	40 mg	142,65 kr.
Pantoprazol i.v. (Pantoloc)	40 mg	135,90 kr.

lignet med H₂-blokkere 47,6% +/- 15,5%. Tilsvarende findes en markant højere endoskopisk opheling efter 4-12 ugers behandling – hhv. 83,6% +/- 11,4% vs. 51,9% +/- 17,1%.

Fordobling af standarddosering af omeprazol, lansoprazol og esomeprazol giver en yderligere terapeutisk effekt på 5-15% i opheling af refluxesophagitis, mens en fordobling af pantoprazol og rabeprazol ikke giver en øget effekt.

En halvering af standarddosering er ofte mulig ved langtidsbehandling af refluxsygdom.

En del refluxpatienter har normal gastroskopi, men abnorm 24-timers pH-måling. Da 24-timers pH-måling ikke er anvendelig i daglig klinisk praksis, og da en stor del af disse refluxpatienter har sure opstød og/eller halsbrand som dominerende symptomer, har man foreslået muligheden for, at refluxpatienter identificeres alene på basis af disse »typiske dominerende refluxsymptomer«. I behandlingen af endoskopisk negative refluxpatienter er PPI og H₂-blokker lige effektive (RR 0,69 95% SI 0,39-1,20), mens PPI er signifikant bedre end placebo (RR 0,66 95% SI 0,55-0,80).

Ved empirisk behandling af patienter med dominerende refluxsymptomer (sure opstød og/eller halsbrand) er PPI mere effektive til at lindre refluxsymptomerne end såvel placebo (RR 0,35 95% SI 0,26-0,46), H₂-blokkere (RR 0,67 95% SI 0,57-0,80) som prokinetika (RR 0,53 95% SI 0,32-0,87). Der foreligger

imidlertid kun et enkelt kontrolleret studie, hvor PPI-behandling sammenlignes med placebo. Der foreligger ingen kontrollerede langtidsstudier af empirisk refluxbehandling, og validiteten af begrebet »dominerende refluxsymptomer« er ikke vurderet i den klinisk relevante patientpopulation i almen praksis.

PPI er på trods af sparsom validering og afprøvning i den relevante patientpopulation registreret til behandling af symptomatisk refluxsygdom.

Dyspepsi

Patienter med dyspepsigener oplever ubehag fra den øvre del af abdomen. Det er ikke muligt alene på basis af symptomer at afgøre, om patienter med dyspepsigener har syrerelateret lidelse eller ej. I forskningsmæssig sammenhæng er der de senere år blevet fokuseret stærkt på muligheden for at adskille patienter med dominerende refluxsymptomer (se ovenstående) fra patienter med dyspepsigener. I daglig klinisk praksis mangler der imidlertid validerede metoder til at skelne mellem disse patienter.

PPI er registreret til behandling af patienter med symptomgivende refluxsygdom, men ikke til behandling af dyspepsipatienter. Da en del af patienterne med dyspepsigener intermitterende har refluxsymptomer, kan det være nærliggende forsøgsvis at ordinere PPI. Hos en stor del af disse patienter vil PPI imidlertid kun have effekt på niveau med antacida.

Blandt dyspepsipatienter i almen praksis, der behandles på empirisk grundlag uden forudgående udredning, får 1 ud af 4,5 patienter behandlet med PPI klinisk effekt sammenlignet med behandling med antacidum og H₂-blokker. Effekten i forhold til placebo og effekten af langtidsbehandling kendes ikke. Effekten af PPI er størst ved lindring af halsbrand og er muligvis udtryk for, at der i en del af projekterne er inkluderet patienter, der både har refluxsymptomer og dyspepsigener. Effekten blandt dyspepsipatienter uden element af refluxsygdom er yderst beskedet.

Gastroskopi er fundet mere effektivt end empirisk syrehæmmende behandling til håndtering af dyspepsipatienter i almen praksis. En strategi baseret på test for *H. pylori* og eradikationsbehandling til de patienter, der er smittet med bakterien, er fundet lige så effektiv som gastroskopi og er under afprøvning over for en strategi med empirisk PPI-behandling. Disse resultater foreligger endnu ikke.

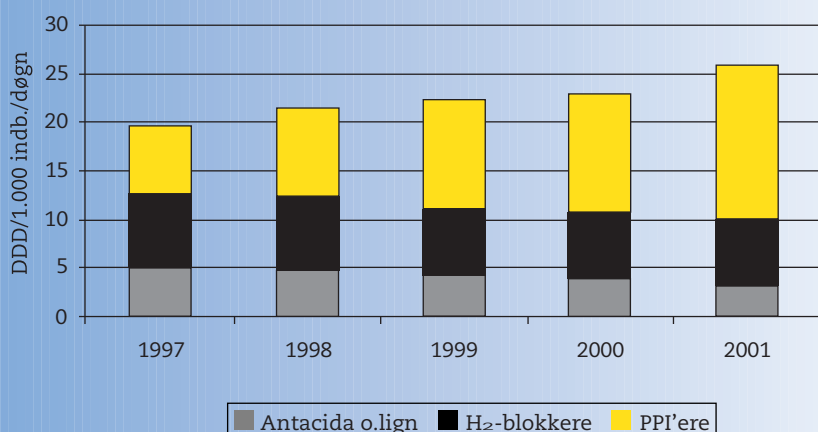
Hos dyspepsipatienter udredt med gastroskopi, hvor man ikke har fundet nogen organisk forklaring på generne (såkaldt »non-organisk dyspepsi«), er der marginal statistisk signifikant effekt af såvel H₂-blokker- (RR 0,7 95% SI 0,52-0,96) som PPI-behandling (RR 0,88 95% SI 0,76-1,01) set i forhold til placebo. Effekten er dog af mindre klinisk betydning, og der skal behandles 11 patienter med PPI eller H₂-blokker, for at en patient har effekt. Ved indirekte sammenligning af PPI og H₂-blokker ser de to stofgrupper ud til at være lige effektive, men der findes ingen direkte sammenlignende studier. Der er endnu ikke fundet behandling mod »non-organisk« dyspepsi, der har væsentlig klinisk effekt ud over placeboeffekten.

Begrebet »gastritis« anvendes af og til som slang i stedet for »non-organisk« dyspepsi. Gastritis er imidlertid en histologisk diagnose uden relation til dyspepsigener.

PPI som diagnostisk test

Kortvarig højdosis PPI-behandling er foreslået som diagnostisk test til

Fig. 1. Udvikling i forbrug af midler mod ulcus sygdomme.



afklaring af, om en patient lider af syrerelateret dyspepsi eller ej. På grund af et relativt højt placebo-spons er den diagnostiske troværdighed imidlertid lav med mange både falsk positive og falsk negative behandlingsresultater. Højdosering PPI-test er i flere undersøgelser fundet at have sensitivitet omkring 80% og specificitet omkring 57%. I en population, hvor 50% har en sikker syrerelateret lidelse, vil $\frac{1}{3}$ af de positive test være falsk positive og $\frac{1}{4}$ af de negative test være falsk negative resulterende i, at knap $\frac{1}{3}$ af alle testsvar er forkerte. Prævalensen af sandt syrerelateret tilstand blandt patienter med refluksymptomer og/eller dyspepsigener i almen praksis er ukendt.

Stigende PPI-forbrug

På trods af at prævalensen af refluksymptomer og dyspepsigener i befolkningen er konstant, er forbruget af ulcusmidler kraftigt stigende (fig. 1). I 1996 indløste 1 ud af 47 danskere en eller flere recepter på PPI, i 2000 var andelen steget til 1 ud af 30 danskere, samtidig har hver enkelt patient et stadigt stigende forbrug af PPI.

Omsætningen af PPI i Danmark steg i samme periode fra 225 mio. kr. til 424 mio. kr. per år (fig. 2) – en årlig stigning på 40 mio. kr. (primær- og sekundærsektoren tilsammen).

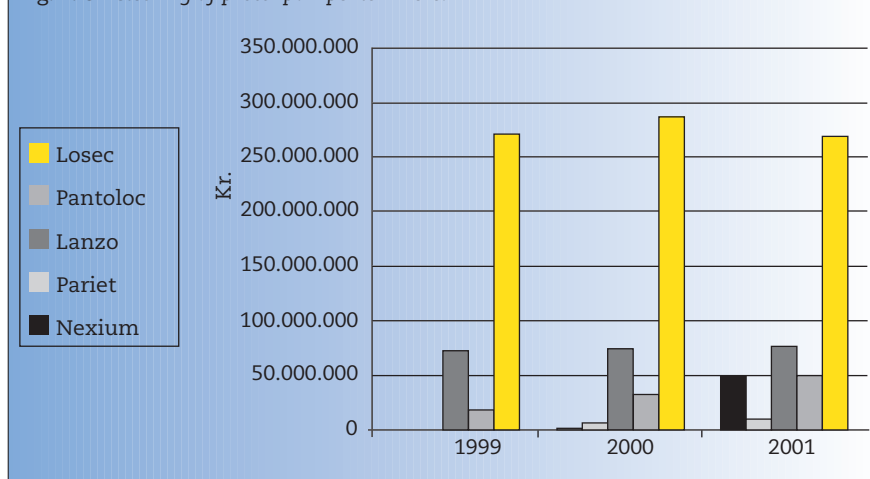
Patienter, der tager PPI, er en heterogen gruppe, men hos mere end 50% af disse patienter er årsagen til deres symptomer aldrig undersøgt, eller også får de behandling for en lidelse, hvor PPI ikke har vist bedre effekt end H₂-blokker, antacidum eller placebo. Andelen af disse patienter er formentlig stigende.

Generelt

Den kliniske effekt af de forskellige PPI-præparater er fra en praktisk klinisk synsvinkel ens for standarddoser. Prisen for de forskellige præparater varierer (tabel 1), og et konsekvent valg af det billigste præparat vil kunne mindske de årlige udgifter i Danmark til PPI-behandling med ca. 40 mio. kr.

Anvendelsen af de enkelte PPI'er er ofte irrationel, og (re)overvejelser vedrørende den re-

Fig. 2. Omsætning af protonpumpehæmmere.



elt forventede effekt af behandling med PPI i forhold til H₂-blokker, antacidum eller placebo hos den enkelte patient vil have indflydelse på det stadigt stigende forbrug.

Annmarie Touborg Lassen
Medicinsk Gastroenterologisk Afd. S
Odense Universitetshospital

Referenceliste fås på www.irf.dk eller ved henvendelse til Institutet.

Protonpumpehæmmere intravenøst – hvem skal have det?

Baggrund

Klinikere anvender ofte protonpumpehæmmere (PPI) i.v. på løst grundlag, og der er ofte basis for væsentlige besparelser. For eksempel lykkedes det at reducere forbruget af i.v. PPI med 130.000 kr. på et år på en større gastrokirurgisk afdeling i København (Hanne Rolighed Christensen, formand for den Centrale Lægemiddelkomite H:S).

Akut gastrointestinal blødning

Baggrund og rationale

De vigtigste tiltag ved akut blødende peptisk ulcus er cirkulatorisk stabilisering og gastroskopi. Man kan standse aktiv blødning endoskopisk hos 80-90% af patienterne. Hvis der er et synligt kar eller andre blødningsstigmata, kan endoskopisk behandling (skleroterapi eller probe) forebygge omkring halvdelen af reblødningsepisoderne. Ved moderne behandling af blødende peptisk ulcus ses reblødningsrater omkring 20% stort set altid inden for de første 3 dage postoperativt.

Trods diverse tekniske fremskridt af endoskopi, operationsmetoder og intensiv terapi har dødeligheden ved blødende peptisk ulcus ligget stabilt omkring 5-10% de sidste 50 år.

Forventningen om en terapeutisk effekt af PPI på risikoen for reblødning begrundes med en gunstig effekt på trombocyttaggregation og fibrinudfældning samt en hæmning af fibrinolysen ved pH over 6. Derudover må en hurtigere ulcus-heling alt andet lige forventes at reducere risikoen for reblødning.

Evidens

Der foreligger 9 gode randomiserede undersøgelser over brugen af PPI ved alvorlig øvre gastrointestinal blødning, hvor man har vurderet effekten på reblødning, operationsbehov og dødelighed. I alle studierne er der givet omeprazol i 3-5 dage. I syv undersøgelser er der givet intravenøs (i.v.) behandling og i to peroral (p.o.) behandling. De anvendte doseringer varierer fra 80 mg til 200 mg omeprazol per døgn

efter en initial bolusinjektion på 80 mg, og i de to undersøgelser med p.o. behandling er der givet 80 mg.

Referencebehandlingen er placebo for seks studiers vedkommende og i.v. H₂-blokker i de øvrige tre. Studierne varierer med hensyn til, om der er givet endoskopisk skleroterapi, og i kun fire studier er det givet konsekvent til alle. De 9 undersøgelser viser samstemmende en reduktion i reblødningsrisikoen og i behovet for transfusion ved indgift af omeprazol. Den kombinerede oddsratio for reblødning er 0,51 (95% SI 0,41-0,63) – svarende til en 49% reduktion af risikoen.

PPI i.v. synes ikke at have nogen gavnlig effekt på dødeligheden. Studierne viser varierende tendens. En kombineret oddsratio for alle 9 studier er 1,12 med 95% SI 0,80-1,58. Der observeredes således en statistisk non-signifikant overdødelighed blandt de omeprazol-behandlede.

Tre af disse studier fortjener nærmere omtale, da de belyser dels empirisk behandling af hæmatemese/melæna, dels muligheden for at behandle med PPI peroralt.

Hæmatemese eller melæna uden kendt årsag

Ofte iværksættes PPI-behandling som et umiddelbart tiltag før endoskopisk diagnose foreligger. Denne strategi er afprøvet i et stort placebokontrolleret studie med 1.147 patienter med uspecificeret hæmatemese eller melæna. Doseringen var 200 mg omeprazol i.v. første døgn og 40 mg×2 p.o. herefter. Kun ca. halvdelen af patienterne viste sig efter gastroskopi at have ulcussygdom, de øvrige havde vidt forskellige diagnoser. De aktivt behandlede havde en statistisk non-signifikant reduktion i reblødningsrisikoen (15% vs. 18%) og en statistisk

non-signifikant overdødelighed (6,9% vs. 5,3%). Behovet for transfusioner og operationer var identisk i de to grupper. Et fuldstændigt tilsvarende mønster med hensyn til dødelighed, reblødning og operation fandtes for subgruppen med ulcus.

Peroral behandling af blødende peptisk ulcus

I to studier randomiseredes patienter med blødende ulcus til enten p.o. omeprazol (40 mg×2) eller placebo. I det ene studie blev der givet skleroterapi til alle patienter, i det andet til ingen af patienterne. I begge studier fandtes bedre effekt hos omeprazolbehandlede, hvad angår reblødning og transfusionsbehov. Studierne var for små til at påvise en reduceret dødelighed. Til forskel fra de øvrige studier er der næsten udelukkende tale om patienter med ulcus duodeni og *Helicobacter pylori*-infektion. Effekten fra disse to studier er tilsyneladende sammenlignelig med resultaterne i de undersøgelser, hvor man har givet PPI i.v.

Patienter, som faster eller ikke kan tage tabletter
Parietalcellernes protonpumper destrueres ved behandling med PPI. Syreproduktionen vil først blive reetableret, når cellerne har gendannet nye syrepumper, typisk efter 2-3 dage, og pauser af denne størrelsesorden vil oftest være helt uden konsekvenser. Ulcera eller makroskopiske esophagitisforandringer vil sjældent opstå før efter nogle ugers ophør. Patienter, som forbigående faster eller er ude af stand til at tage tabletter, kan således uden større risici holde pause. Hvis patienten har ventrikelsonde, kan PPI gives i denne, hvis den farmaceutiske formulering tillader det.

Konklusion

Der er god evidens for, at PPI givet i.v. reducerer transfusionsbehovet og reblødningsrisikoen for patienter med endoskopisk diagnosticeret og behandlet blødende peptisk ulcus. Der er ingen gavnlig virkning på dødeligheden.

Der er ikke grundlag for at give PPI i.v. til patienter med hæmatemese, før der er foretaget gastroskopi.

Der foreligger ikke undersøgelser, der direkte sammenligner PPI i.v. med PPI p.o. ved behandling af blødende peptisk ulcus. Der foreligger heller ikke undersøgelser over, hvornår det er rationelt at skifte fra i.v. til p.o. PPI-behandling – i de fleste undersøgelser er PPI i.v. givet i 3-5 dage.

Brug af PPI i.v. bør for alle praktiske formål forbeholdes gastroenterologisk eller intensivt regi.

Jesper Hallas
Medicinsk Afd. C
Odense Universitetshospital
Center for Klinisk Farmakologi
Syddansk Universitet, Odense

Troels Havelund
Medicinsk Gastroenterologisk Afd. S
Odense Universitetshospital

Referenceliste fås på www.irf.dk eller ved henvendelse til Instituttet.

- PPI til i.v. brug er væsentlig dyrere end til peroralt brug (tabel 1)
- Hos patienter med endoskopisk verificeret blødende ulcus har omeprazol i.v. gavnlig virkning på reblødningsrisikoen samt på transfusionsbehovet, men ikke på dødeligheden
- PPI i.v. skal ikke gives til patienter med hæmatemese eller melæna, før der er foretaget gastroskopi
- PPI i.v. skal ikke gives til patienter, som faster eller ikke kan tage tabletter