

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger}} \times \text{pris} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

Behandling med protonpump hæmmere – forbrugsmønstre, indikationer og behandlingsvarighed

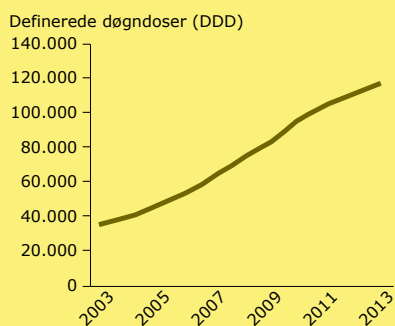
Af Peter Fentz Haastrup* og Dorte Ejl Jarbøl*

Protonpump hæmmere (PPI) er den mest effektive type syrehæmmende medicin på markedet i Danmark. Der findes forskellige typer PPI, der alle virker på samme måde ved at hæmme det enzym i ventriklen, der producerer mavesyre.

Brug af PPI er udbredt, og på trods af, at PPI gennem årene er blevet markant billigere, og næsten al PPI-forbruget udgøres af generiske lægemidler, omsatte man i 2013 i primærsektoren PPI for 117 mio. kr. (heraf blev der udbetalt 45 mio. kr. i regionalt tilskud). I alt indløser over en halv million danskere en recept på PPI på bare et år. Kun 3 % af det samlede forbrug købes i håndkøb, og 94 % af forbruget stammer fra primærsektoren.

Lige siden omeprazol som den første PPI blev introduceret på markedet sidst i 1980'erne, er salget steget støt hvert år. Det totale salg af PPI i primærsektoren i Danmark er på ti år steget med 213 % (Figur 1). Samtidig er den gennemsnitlige individuelle mængde indløst PPI steget med 52 %, så hver medicinbruger i gennemsnit

Figur 1. Udvikling i totalt forbrug af PPI i Danmark 2003-2013. Statens Serum Institut, www.medstat.dk, 7. april 2015.



køber 224 døgndoser PPI på et år. Det tyder på, at antallet af langtidsbrugere (ofte defineret som patienter, der tager PPI i mere end to ud af seks måneder) er stigende.

Hvornår er langtidsbehandling indiceret?

Der er primært to grupper af patienter, hvor der er god evidens for langtidsbehandling (Tabel 1).

Den første gruppe er patienter med svær erosiv refluxsygdom (refluksoesophagitis). Omkring 80 % af disse patienter vil opleve symptomrecidiv indenfor et år, hvis ikke de sættes i fast vedligeholdelsesbehand-

ling med syrehæmmende medicin, ligesom der er risiko for udvikling af komplikationer, bl.a. i form af strikturer og dysplasi. Patienter med lette grader af erosioner (Los Angeles grad A-B) kan behandles med laveste dosis PPI, der giver symptomkontrol, eller overgå til symptomstyret behandling (p.n.-behandling). Patienter med sværere grader af erosioner (Los Angeles grad C-D) bør behandles kontinuerligt med PPI i en dosis, der sikrer symptomkontrol.

Den anden gruppe, hvor langtidsbehandling med PPI er indiceret, er patienter med behov for forebyggelse af ulcus/ulcuskomplikationer forårsaget af behandling med ulcerogen medicin som f.eks. acetylsalicylsyre (ASA)/NSAID, og hvor seponering eller skift til anden behandling ikke er mulig. Samtidig behandling med PPI kan halvere risikoen for udvikling af ulcus i relation til ASA/NSAID-behandling.

Der findes flere risikofaktorer for udvikling af ulcuskomplikation hos patienter i ASA/NSAID-behandling (Tabel 2), og risikoen for ulcus stiger med antallet af risikofaktorer. Risikoprofil og vurdering af behov for ulcusprofylakse må altid foretages individuelt for hver enkelt patient. Det er vigtigt

* Forskningsenheden for Almen Praksis, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet

Tabel 1. Indikationer for PPI ifølge European Medicines Agency.

- Mavesår (behandling og forebyggelse af tilbagefald (hvis *Helicobacter pylori*-negativ eller resistent *Helicobacter pylori*))
- Refluksoesophagitis
- Eradikation af *Helicobacter pylori* i kombination med antibiotika
- Symptomatisk reflux
- Zollinger-Ellisons syndrom
- Profylakse mod NSAID-associeret ulcus hos risikopatienter* med behov for NSAID-behandling

*se Tabel 2

Tabel 2. Risikofaktorer for ulcus-komplikation ved ASA/NSAID-behandling.

- Alder (specielt >60 år)
- Tidligere ulcus
- Tidligere ulcusblødning/-perforation
- Dyspepsi
- Anden systemsygdom (herunder særligt diabetes og hjertekar-sygdom)
- Anden samtidig behandling (SSRI, trombocyttagregationshæmmere, AK-behandling, systemisk glukokortikoid)

forud for ordination af ASA/NSAID at identificere risikofaktorer og at genoverveje indikationen hos risikopatienter. Hos risikopatienter, hvor ASA/NSAID-behandling er velindiceret, påbegyndes samtidig profylaktisk behandling med PPI, da en væsentlig del af ulcustilfældene ses hos patienter, der netop er påbegyndt ulcerogen medicin. Kortvarig behandling med NSAID giver ikke garanti for at undgå at inducere ulcus hos risikopatienter, ligesom ulcusprofylaktisk behandling med PPI kan reducere, men ikke fjerne risikoen for ulcuskomplikation.

Hvornår er langtidsbehandling ikke indiceret?

Den hyppigste årsag til dyspepsi i form af smerter eller ubehag i den øvre del af maven er funktionel dyspepsi, dvs. symptomer uden organisk forklaring. Her kan beroligelse og grundig information om tilstandens godartede natur være den bedste behandling, og farmakologisk behandling er ofte kun marginalt bedre end placebo.

Den næsthypigste årsag til dyspepsi er refluxsygdom. Patienter med milde eller sporadiske symptomer kan behandles med syreneutraliserende antacida eller skumdannende alginater, der hindrer tilbageløb af mavesyre til spiserøret. Ved svære og hyppige refluxsymptomer behandles med PPI, hvor symptomstyret behandling anbefales. Symptomstyret behandling er tidligere vist at kunne reducere PPI-forbruget til en tredjedel, uden det går ud over symptomkontrollen.

Patienter, der får konstateret ukompliceret ulcus (dvs. ulcus uden blødning, perforation eller penetration), tilbydes PPI som led i behandlingen i op til fire uger. Herefter ophører behandlingen, medmindre såret ikke er helet, eller patienten fortsat har symptomer. Behandling af mavesår er således i langt de fleste tilfælde kortvarig, og kun ganske få patienter med mavesår har behov for langvarig behandling.

Er empirisk behandling med PPI problematisk?

Danske studier har vist, at hverken praktiserende læger eller gastroenterologer ud fra anamnese og objektiv undersøgelse er i stand til at forudsige, hvad gastroskopi vil vise hos en patient med dyspepsi. Alligevel anbefales det hverken i danske eller udenlandske guidelines at gastroskopere alle patienter med dyspepsi. Vejledningen fremhæver test for og behandling af infektion med mavesårsbakterien *Helicobacter pylori* som anbefalet udredningsstrategi frem for empirisk behandling med syrehæm-

mende medicin til patienter med dyspepsi uden faresignaler. På trods af dette bruges en kort behandling med PPI af og til som et diagnostisk redskab, forstået på den måde, at hvis patienten oplever effekt af behandlingen, vil det støtte ideen om, at patientens symptomer er syrerelaterede. Sådan en »PPI-test« er dog ikke i stand til hverken at diagnosticere eller udelukke årsager til symptomer fra øvre mavetarmkanal. Et positivt respons på behandlingsforsøget er ikke ensbetydende med, at symptomerne skyldes en syrerelateret lidelse, men kan være et udtryk for placeboeffekt eller for anden underliggende årsag til symptomerne.

Anbefalingen i dag er derfor, at patienter med faresignaler henvises til gastroskopi eller speciallæge (tabel 3). Til udredning af voksne patienter med dyspepsi uden faresignaler er en *Helicobacter pylori*-test-and-eradicate-strategi sikker og omkostningseffektiv.

Ved at benytte en prøvebehandling med PPI til patienter med dyspepsi er der risiko for, at patienter fastholdes i et behov for vedvarende PPI-behandling, selvom der måske egentlig ikke er behov for syrehæmning.

Er PPI som langtidsbehandling problematisk?

PPI er generelt veltolererede lægemidler med få bivirkninger, men særligt ved langtidsbehandling kan der være risici. Epidemiologiske studier har bl.a. påvist en øget risiko for enteriske infektioner og pneumoni. Ydermere er der fundet associationer mellem langtidsbrug af PPI og øget risiko for frakturer og hypomagnesiæmi, ligesom langtidsbrug indebærer risiko for polyfarmaci og mulige lægemiddelinteraktioner

Vi ved endnu ikke nok om, hvad der ligger bag den kraftige stigning i PPI-forbruget, men fra flere steder peges der på et muligt overforbrug. Forekomsten af mavesår er stagne-rende, og det samme gælder for behandling med ulcerogene lægemidler til ældre. En mulig forklaring på stig-

ningen kan være en øget opmærksomhed på at identificere risikopatienter og ordinere PPI som ulcusprofylakse.

Rebound-fænomen

Nyere dansk forskning viser, at behandling med PPI i otte uger eller mere kan inducere et *rebound*-fænomen af ventriklens syreproduktion, som i sig selv kan give syrerelaterede symptomer efter ophør med medicinen. Disse symptomer kan fortsætte i mindst fire uger efter seponering af PPI. Årsagen til *rebound*-fænomenet skal findes i den hormonelle styring af ventriklens syreproduktion. Under normale omstændigheder styres parietalcellernes syreproduktion af hormonet gastrin, der indgår i en feedback-mekanisme med pH-værdien i mavesækken. Når man gennem længere tid har taget PPI og dermed bremset mavesyreproduktionen, ophobes gastrin i blodet. Når hæmningen af syrepumpen forsvinder, fremkaldes en meget kraftig syreproduktion, der kan forårsage syrerelaterede symptomer. Hvis man ikke er opmærksom på dette fænomen, kan både patient og behandler tænke, at symptomer opstået ved seponering af medicinen må betyde et fortsat behov for syrehæm-

ning. Dette *rebound*-fænomen kan altså være en medvirkende årsag til, at patienten bliver »afhængig« og fastholdes i et behov for vedvarende PPI-behandling, selvom der måske slet ikke er noget reelt behov.

Kan patienter i langtidsbehandling stoppe igen?

En nylig gennemgang af litteraturen på området (inklusive to danske studier) viser, at det er muligt at identificere et betydeligt antal patienter, der bliver behandlet med PPI uden oplagt årsag. Efter forskellige tiltag (f.eks. information og vejledning i aftrapning) er mellem 14 og 64 % af disse patienter i stand til at ophøre med medicinen uden forværring i symptomer. Dertil kommer, at mellem 30 og 50 % kan nedsætte dosis af behandlingen. Langsom aftrapning af medicinen ser ud til at være mere effektivt end brat ophør, hvilket kan afspejle den kliniske relevans af hypergastrinæmi og *rebound*-hypersekretion. Dette støttes yderligere af, at serum-gastrin-niveau findes som en uafhængig prædikator, for at seponeringsforsøg mislykkes. Ved forsøg på seponering/dosisreduktion er det derfor relevant at gøre patienten opmærksom på risikoen for syrerelaterede symptomer i mindst

Tabel 3. Faresignaler hvor henvisning til gastroskopi eller speciallæge anbefales.

- Synkebesvær/synkesmerter > 2 ugers varighed
- Vedvarende opkastninger uden forklaring
- Gastrointestinal blødning
- Anæmi
- Betydende vægttab uden forklaring
- Abdominal udfyldning
- Nyopståede og vedvarende dyspepsi- eller refluksymptomer hos patienter >45 år

fire uger efter ophør, hvilket ikke nødvendigvis er udtryk for behov for at genoptage behandlingen. Ofte kan det være relevant med antacidum/alginat til at kupere syresymptomerne. Ved behov for genoptagelse af PPI-behandling kan symptomstyret behandling ofte være tilstrækkeligt.

Korrespondance

Dorte Ejl Jarbøl, djarbol@health.sdu.dk.

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæring på www.irf.dk.

Enterocoating eller PPI-profylakse ved lavdosisbehandling med acetylsalicylsyre og risiko for ulcuskomplikation?

Af Peter Fentz Haastrup og Dorte Ejl Jarbøl

Næsten halvdelen af de 2.000 patienter, der årligt får konstateret ulcusblødning, er i behandling med acetylsalicylsyre (ASA). Behandling med ASA øger den relative risiko for ulcusblødning med en faktor 2-3, afhængigt af dosis og behandlingsvarighed. Ulcusblødning er en alvorlig tilstand med en 30-dages mortalitet i Danmark på omkring 11 %. Med en hypotese om, at den øgede ulcusforekomst

hos patienter i behandling med ASA skyldes en lokal direkte påvirkning af slimhinden, har man udviklet enterocoatede formuleringer af ASA, hvor ASA først frigives i det basiske miljø i tyndtarmen. I en nyere litteraturgen- nemgang fandt vi, at enterocoated ASA ikke entydigt er forbundet med en lavere forekomst af gastrointestinale bivirkninger end ikke-coated ASA, og der foreligger således ikke

evidens for, at enterocoated ASA skulle være at foretrække fremfor ikke-coated ASA.

Derimod tyder flere studier på at enterocoating af ASA kan medføre nedsat trombocythæmmende effekt pga. nedsat biotilgængelighed. Der er således ikke evidens for, at enterocoating er forbundet med nedsat risiko for gastrointestinale bivirkninger, tværtimod kan denne formulering muligvis føre til en nedsat effekt af ASA. Ved bivirkninger til ASA-behandling eller høj risiko for gastrointestinale komplikationer anbefales derfor enten seponering og skift til anden trombocythæmmer (f.eks. clopidogrel) eller dosisreduktion af ASA, hvis muligt, og/eller tillæg af PPI.

Skal patienter i dipyridamol-acetylsalicylsyre-tromboseprofylakse altid skiftes til clopidogrel?

Af Andreas J. T. Pedersen*, Ulla Hedegaard*, Per Damkier*

Lægemiddelinformationen på Odense Universitetshospital har modtaget et spørgsmål fra en alment praktiserende læge om, hvorvidt nuværende guidelines anbefaler skift til clopidogrel fra allerede igangsat behandling med acetylsalicylsyre (ASA) plus dipyridamol i depotformulering (Persantin Retard) til sekundær profylakse af nonkardioembolisk iskæmisk apopleksi og transitorisk iskæmisk anfald.

Ifølge aktuelle anbefalinger fra Dansk Selskab for Apopleksi samt Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin er såvel clopidogrel 75 mg dagligt som monoterapi eller ASA 50-75 mg dagligt kombineret med dipyridamol i depotformulering 200 mg to gange dagligt acceptable 1. linje-valg som pladehæmmerbehandling efter nonkardioembolisk cerebralt infarkt eller transitorisk iskæmisk anfald. Disse anbefalinger er hovedsageligt baserede på et stort *head-to-head* studie med 20.322 patienter med nylig nonkardioembolisk iskæmisk apopleksi. Studiet viste ikke signifikant forskel i forebyggelse af apopleksi mellem ASA plus dipyridamol i depotformulering og clopidogrel (9,0% vs 8,8%, hazard ratio (HR) 1,01; 95% konfidensinterval (CI) 0,92-1,11) eller for det kombinerede sekundære endepunkt af apopleksi, myokardieinfarkt eller vaskulær død (13,1% vs 13,1%, HR 0,99; 95% CI 0,92-1,07). Forekomsten af intrakraniell blødning var lidt større i ASA plus dipyridamol-gruppen (1,4% vs 1,0%, HR 1,42; 95% CI 1,11-1,83), men der var ingen signifikant forskel i den samlede risiko for ny apopleksi eller alvorlig blødning (11,7% vs 11,4% for hhv. ASA-dipy-

ridamol og clopidogrel gruppen, HR 1,03; 95% CI 0,95-1,11). Ifølge Basislisten for Region Syddanmark samt Institut for Rationel Farmakoterapis Nationale Rekommandationsliste bør dipyridamol altid gives i kombination med 75 mg ASA dagligt, dette af hensyn til optimal forebyggelse af akut myokardieinfarkt. Sidstnævnte reference anbefaler følgelig ikke anvendelse af kombinationspræparatet Asasantin Retard, som kun giver en døgndosis af ASA på 50 mg.

Afhængigt af individuelle patientforhold såsom co-morbiditet, patientens præference, compliance og potentielle bivirkninger kan et specifikt behandlingsregime være særligt velegnet. Clopidogrel anbefales ved samtidig perifer vaskulær sygdom, iskæmisk hjertesygdom og/eller migræne, mens ASA plus depot-dipyridamol foretrakkes for patienter med forventet behov for kirurgiske indgreb. I en *post hoc*-analyse af ovennævnte *head-to-head*-studie fandtes signifikant højere forekomst af medicinophør i ASA-dipyridamol-gruppen vs patienter i behandling med clopidogrel (18% vs 12,5% efter 90 dage, $p = 0,006$), idet forskellen skyldtes hyppigere bivirkninger i ASA-dipyridamol-gruppen, primært i form af hovedpine. Prismæssigt er behandling med clopidogrel billigst, idet en defineret daglig dosis af clopidogrel koster ca. 60 øre i forhold til omtrent 5 kr. for behandling med ASA plus dipyridamol i depotformulering. Ud fra lægemidlernes kinetik og dynamik kan et terapiskift ske dag til dag.

Konklusion

For sekundær profylakse af nonkardioembolisk iskæmisk apopleksi og transitorisk iskæmisk anfald er behandling med clopidogrel monoterapi eller ASA

plus dipyridamol-depotkapsler effekt-mæssigt ligeværdige. Flere forhold taler for anbefaling af clopidogrel som 1. valgsbehandling, herunder fordele forbundet med monoterapi, en lavere forekomst af behandlingsophør som følge af bivirkninger, den høje prævalens af iskæmisk hjertesygdom blandt patienter med apopleksi samt en fordelagtig prisudvikling for clopidogrel *versus* ASA-dipyridamol. Patienter, der er i aktuel vellykket, veltålt og velindiceret behandling med ASA og dipyridamol-depotkapsler, behøver dog ikke obligatorisk at få ændret deres pladehæmmerbehandling til clopidogrel. Såfremt der ønskes monoterapi og billigere behandling, kan et sådant terapiskift ske fra dag til dag.

Korrespondance

Ulla Hedegaard, uhedegaard@health.sdu.dk.

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæring på www.irf.dk.

* Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital