



Oversiktsartikkel

Behandling av gastroøsofageal reflukssykdom (GØRS)

Ved GØRS (oppgulp av surt mageinnhold til spiserøret) står valget mellom to behandlingsoalternativer: a) begynne med et svakt syrehemmende middel, og skifte til en kraftigere syrehemmer ved utilstrekkelig effekt, eller b) starte med det kraftigste midlet og skifte til et svakere når symptomene er under kontroll. Oversiktsartikkelen diskuterer fordeler og ulemper ved de to strategiene, og advarer mot for kraftig syrehemming.

Symptomer og diagnose

I allmennpraksis stilles GØRS-diagnosen oftest på grunnlag av symptomer som oppstår når surt mageinnhold kommer opp i spiserøret (øsofagus); dette kalles refluks og forårsaker ubehagelige symptomer – som regel halsbrann, med eller uten komplikasjoner (1). Øsofagitt (betennelse i spiserøret) oppstår først ved mer hyppig og/eller kraftig refluks, når mageinnholdet (pepsin og syre) forårsaker ødeleggelse (nekrose) av de øverste celledag av øsofagusslimhinnen, og dermed overfladiske eller dypere sår (erosjoner eller ulcera).

Mens noe refluks er en normal tilstand som er forbundet med evnen til å kunne rape, dvs. kunne slippe ut luft som kommer inn i magen med maten, vil sykkelig refluks kunne være forårsaket av flere tilstander: spiserørsbrokk (hiatushernie), svekket funksjon av lukkemuskelen mellom spiserør og magesekk (nedre øsofageale sfinkter), nedsatt muskelaktivitet (peristaltikk), fedme (abdominal adipositas), overproduksjon av magesyre og forsinket magetømming. Ofte vil flere av disse tilstandene være kombinert, og inntak av for store måltider vil også spille en rolle.

Følgetilstander

Langvarig, sykkelig refluks er forbundet med fare for alvorlige komplikasjoner: forsnevring av spiserøret (striktur), celledforandringer i slimhinnen (Barret's øsofagus= metaplasi/forstadium til ondartet utvikling) og kreft (adenokarsinom). Luftveissymptomer (særlig hoste) er også vanlig. Det er ofte vanskelig for legen å velge optimal behandling bare basert på pasientens symptomer alene. Hvis såkalte "alarmsymptomer" (stort vekttap,

svelgproblemer, blødninger) er fraværende, vil livsstilsendringer (for eksempel nye spisevaner, økt fysisk aktivitet og ligge høyere med overkroppen om natten) være første skritt før medikamentell behandling startes opp. Reduksjon av syreproduksjonen – og dermed økning av pH-verdien i mageinnholdet – vil lindre reflukssymptomene og legge forholdene til rette for at eventuelle overfladiske skader i spiserøret kan leges spontant. Ved alarmsymptomer må øsofagoskopi (kikkertundersøkelse av spiserøret) utføres snarest.

Medikamentell behandling

Dersom medisiner blir nødvendig, finnes to forskjellige behandlingsprinsipper: "step up" eller "step down". Førstnevnte alternativ betyr at man starter opp med et syrenøytraliserende middel (antacidum), og hvis dette ikke har tilstrekkelig virkning etter 4 uker skifter til en såkalt H₂-blokker (histamin 2-reseptor-hemmer). Dersom tilfredsstillende effekt på symptomene fremdeles ikke oppnås etter nye 4 uker, er det tid for et PPI-preparat (protonpumpe-inhibitor), altså den kraftigste hemmer av magesyreproduksjonen. "Step down"-alternativet innebærer å starte med en PPI, deretter skifte til en H₂-blokker når symptomene er under kontroll, og så – dersom dette går bra – forsøke å kontrollere symptomene med et antacidum alene.

En nylig publisert nederlandsk studie (2) har vist at "step up" er en farbar vei å gå: i en dobbel blindet studie som varte i 6 måneder ble 664 pasienter tilfeldig fordelt (randomisert) til disse to behandlingsopleggene. Symptomfrihet og behandlingsokostnader var de to viktigste kriterier

for suksess. Symptomfrihet ble oppnådd hos 72 % av pasientene for ”step up”-gruppen og 70 % ved ”step down”. Behandlingskostnadene var noe lavere ved ”step up” enn ved ”step down” (228 euro vs 245 euro; $p=0,008$). Selv om medisinkostnadene ikke er nøyaktig overførbare til norske forhold, viser studien at ”step up”-varianten representerer et meget aktuelt behandlingsopplegg.

Hvilke medikamenter er ”best”?

Å starte opp med, og vedlikeholde en behandling med et PPI-preparat (som resulterer i mer enn 80 % reduksjon av syreproduksjonen i magesekken) er ikke helt uten potensielt uheldige konsekvenser. Når det gjelder *tilheling* av øsofagitt, er det ingen tvil om at en PPI er det mest virksomme preparatet. I en meta-analyse av 136 randomiserte, kontrollerte studier med til sammen 35 978 pasienter (3) var tilhelingsgraden med PPIs 83 %, med H₂-blokkere 52 % og med antacida 8 %. I denne analysen – fra den anerkjente Cochrane databasen – var der ingen vesentlig effektforskjell mellom de enkelte godkjente PPI-preparater når de ble brukt i standard dosering. Ved å bruke dobbel standard dose én gang daglig oppnådde man en signifikant bedre, men klinisk beskjeden tolleggseffekt: 25 pasienter måtte behandles med dobbel dose for at én av dem ville få ekstra nytte av behandlingen.

Dersom subjektive symptomer (halsbrann) brukes som effektmål i stedet for øsofagitt, er behandlingsresultatene for de forskjellige preparatklassene langt mer variable; i en oversiktsartikkel (4) var for eksempel tilheling av øsofagitt med PPIs 90 % mens komplett effekt på halsbrann var bare 40 % (mot 15 % med placebo ved begge tilstander).

Reflukssymptomer er altså av mer kronisk karakter enn manifest øsofagitt, og slike symptomer kan som regel kontrolleres med antacida eller H₂-blokkere i stedet for å bruke ett av de mer potente PPI-preparatene.

Uheldige følger ved å redusere magesyreproduksjonen

Langvarig, sterk hemming av magesyreproduksjonen resulterer i forhøyet pH-verdi i mageinnholdet (hypoklorhydri). Dette kan føre til nedsatt absorpsjon av jern og vitamin B₁₂ (5) – begge komponenter svært viktige for produksjonen av normale røde blodlegemer (erytrocytter). Hypoklorhydri forhindrer nemlig reduksjonen av 3-verdig jern (Fe⁺⁺⁺) i kosten til absorberbart, 2-verdig jern (Fe⁺⁺). Magesyre er viktig for at vitamin B₁₂ frigjøres fra binding til eggehvitestoffene i maten (for deretter å bli absorbert til blodet). Videre kan svært høye pH-verdier føre til nedsatt absorpsjon av kalsium, og dermed øke risikoen for lårhalsbrudd med opptil 40 % hos personer over 50 år (6). Pasienter som får langtidsbehandling med potente syrehemmere bør derfor få substitusjon med kalsiumcitrat.

Hva er ”riktig” PPI-dose?

PPIs er utvilsomt en medikamentgruppe som representerer et stort fremskritt ved riktig bruk på godkjente indikasjoner, men helsemyndighetene vet at utstrakt feilbruk dessverre er vanlig. Ifølge en engelsk oversikt (7) bruker mellom 25 og 70 % av pasientene PPIs uten at det foreligger adekvat indikasjon, og tilsvarende høye tall gjengis for flere europeiske land. Dessuten vet vi at det svært ofte også brukes for høy dosering; særlig er dette tilfelle for esomeprazol. Det er nemlig vist at 20 mg omeprazol, som består av det optisk høyre (R)- og det venstre (S)-dreiende molekylet (altså R/S-omeprazol), reduserer pentagastrin-stimulert syresekresjon med 79 % etter 5 dagers behandling, mens 20 mg S-omeprazol i samme tidsrom resulterer i 90 % reduksjon (8). Ved bruk av samme parameter har en oversiktsartikkel i Tidsskriftet (9) beskrevet effekten av 40 mg for begge preparater som likeverdige, mens 20 mg viste fordel for S-omeprazol. Til en viss grad kommer det altså an på hvilke studier man refererer til når virkningen på syresekresjonen vurderes.

Hva kliniske studier forteller

Kliniske studier har ikke vist konsistente resultater med hensyn til optimal dosering av PPIs. To større studier (10, 11) rapporterte samme tilhelings effekt ved GØRS etter 8 ukers behandling med enten S-omeprazol 20 mg eller omeprazol 20 mg (som inneholder bare 10 mg S-omeprazol). I en annen studie (12) var S-omeprazol 40 mg signifikant bedre enn omeprazol 20 mg på tilheling av slimhinnelesjoner, men ikke på subjektive plager. I en stor studie (13) – hos pasienter uten erosjoner i spiserøret – var der ingen forskjeller i symptomkontroll mellom S-omeprazol 40 mg (56,7 %), S-omeprazol 20 mg (60,5 %) og omeprazol 20 mg (58,1 %). Dette er påfallende, ettersom det er vist (14) at etter 5 dagers behandling med S-omeprazol 40 mg eller omeprazol 20 mg, er det statistisk signifikant forskjell mellom de to med hensyn til antall timer i døgnet pH er over 4 (gjennomsnittlig 14,0 respektive 11,8 timer).

Ved ”on demand” behandling av GØRS uten slimhinneskader har en stor placebo-kontrollert studie over 6 måneder vist at S-omeprazol 20 mg og 40 mg har tilsvarende god symptomatisk effekt (15).

På tross av høy prevalens av GØRS hos pasienter med dårlig kontrollert bronkial astma har PPIs ikke vist signifikant effekt på luftveisplagene ved slike tilstander (16).

Misforhold mellom anbefalte doser og virkning

Vi vet at det er AUC (*area under the curve*) til en PPI som bestemmer hvor stor andel av dosen som når parietalcellene i ventrikkelen, og således kontrollerer syresekresjonen. Dette forhold er undersøkt (17) for begge isomerene (R og S) av omeprazol samt for det intakte (R/S)-omeprazol-molekylet i en 3-veis overkrysningsstudie. Resultatene var som vist i tabellen, hvor AUC er gjengitt som $\mu\text{mol h/l}$ etter 5 dagers behandling:

Dose	R-omeprazol	S-omeprazol	(R/S)-omeprazol
20 mg	0,68	2,84	1,63
40 mg	1,80	9,32	5,79

Ved 20 mg-dosering har S-omeprazol ca 80 % større AUC enn (R/S)-omeprazol, og når man sammenligner S-omeprazol 40 mg med (R/S)-omeprazol 20 mg, så er forskjellen ca 500 % (!). Det er derfor ikke særlig logisk å anbefale esomeprazol (18) i dobbelt så høy dose som omeprazol (19) i akutfasen av GØRS (altså 40 mg vs 20 mg), når farmakokinetikken tilsier at det heller burde være omvendt. I vedlikeholdsfasen vil imidlertid 20 mg av begge kunne forsvares, selv om tabellen indikerer at S-omeprazol sikkert kunne doseres lavere. I markedsføringen av disse medisinene argumenteres det imidlertid i strid med dette. I en publisert, firmasponset studie (20) har man for eksempel funnet at ”esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than twice the standard dose of omeprazole” (hvor standard dose av omeprazol er definert som 20 mg). Her overser man altså forskjellen i potens per mg (som angitt i tabellen), noe som gjør dose-sammenligningen irrelevant.

Som tabellen viser, er R-omeprazol det minst potente molekylet, og det er da heller ikke markedsført.

Uheldige virkninger av for sterk syrehemming

Den anbefalte S-omeprazol-dosen på 40 mg daglig vil redusere magesyreproduksjonen med over 90 % i over 12 timer, slik at kroppen setter i gang mekanismer for å motvirke dette. *Waldums* forskergruppe i Trondheim har i flere år studert hva som skjer når syresekresjonen hemmes i sterk grad over lengre tid (21-23). Dette formidler i første omgang signal til G-cellene i antrum om gastrinfrisetting, og økt serumgastrin fører til aktivering og proliferasjon av ECL (enterocromaffin like) celler i fundus som produserer histamin – med påfølgende stimulasjon av parietalcellene. Gastrin stimulerer også ”chief cells” til produksjon av pepsinogen. På kort sikt kan hypergastrinemi altså føre til økt aciditet, men langtidseffekten er likevel nedsatt aciditet i ventrikkelen og mulig carcinoid-utvikling av ECL-cellene. Minst 10 års hypergastrinemi er trolig nødvendig for utvikling av slike tumorer, og de fleste ventrikkelkarsinom som blir diagnostisert i slike tilfeller er av ECL opprinnelse.

Etter lengre tids behandling med PPIs er det videre påvist ”rebound” syresekresjon i 8-26 uker etter seponering av medisinen.

Dersom ”vanlig” behandling mot antatt syrerelaterte plager ikke virker, må legen alltid ha alternative diagnoser i tankene: ulcus-sykdom eller cancer (→ endoskopi), *Helicobacter pylori*-infeksjon (→ ta prøver), motilitetsforstyrrelser i spiserøret (→ øsofagusmanometri, ev. kombinert med 24-timers pH-monitorering).

Litteratur:

- 1) Vakil N et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20.
- 2) van Marrewijk CJ et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H₂-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND-study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 215-25.
- 3) Kahn M et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD 003244.
- 4) Dent J. Review article: from 1906 to 2006 – a century of major evolution and understanding of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1269-81.
- 5) Laine L et al. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 651-68.
- 6) Yang YX et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947-53.
- 7) Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors is expensive and not evidence based. *Brit Med J* 2008; 336: 2-3 (editorial).
- 8) Andersen S et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. *Aliment Pharmacol Therap* 2001; 15: 1563-9.
- 9) Børs O. Dosering av protonpumphemmere. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006; 126: 2397-9.
- 10) Kalaitzkastys E, Bjornson E. A review of esomeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Ther Clin Risk Mngment* 2007; 3: 653-63.
- 11) Lightdale CJ et al. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of low-dose esomeprazole (20 mg) and standard-dose omeprazole (20 mg) in patients with erosive esophagitis. *Dig Dis Sciences* 2006; 51: 852-7.
- 12) Schmitt C et al. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of standard doses of esomeprazole (40 mg) and omeprazole (20 mg). *Dig Dis Sciences* 2006; 51: 844-50.
- 13) Armstrong D et al. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. *Aliment Pharmacol Therap* 2004; 20: 413-21.
- 14) Miner jr. P et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroent* 2003; 98: 2616-20.
- 15) Talley NJ et al. Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the long-term management of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a placebo-controlled trial of on-demand therapy for 6 months. *Europ J Gastroent & Hepatol* 2002; 14: 857-63.
- 16) The American Lung Association Asthma Clinical Research Center: Efficacy of Esomeprazole for Treatment of Poorly Controlled Asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 1487-99 (+ editorial pp 1551-3: Asano K, Suzuki H. Silent Acid Reflux and Asthma Control)
- 17) Hasan-Alin M et al. A pharmacokinetic study comparing single and repeated oral doses of 20 mg and 40 mg omeprazole and its two optical isomers, S-omeprazole (esomeprazole) and R-omeprazole, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60: 779-84.
- 18) [Preparatomtale for Nexium](#)
- 19) [Preparatomtale for Losec](#)
- 20) Rohss K et al. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 954-7
- 21) Waldum H et al. Long-term safety of proton pump inhibitors: risks of gastric neoplasms and infections. *Expert Opin Drug Safe* 2002; 1: 29-38
- 22) Fosmark R et al. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 15: 149-54
- 23) Waldum H et al. Antiulcer drugs and cancer. *Dig Dis Sci* 2005; 50 (Suppl 1); S39-44

Kontaktperson:

Even.Sundal@legemiddelverket.no, spes. gastroenterologi
Seniorrådgiver / Avd. for legemiddelinformasjon og legemiddeløkonomi