



**Linnéuniversitetet**

Institutionen för naturvetenskap

Examensarbete

## Svårigheten med utsättning av protonpumpshämmare

# Svårigheten med utsättning av Protonpumpshämmare

*Ana Gagalic*

**Examensarbete i Farmaci 15hp  
Farmaceutprogrammet 180 hp  
Naturvetenskapliga institutionen, Linnéuniversitetet Kalmar**

## Handledare

**Christer Berg, Apotekare**

Institutionen för Naturvetenskap  
Linnéuniversitetet Kalmar  
SE-391 82 KALMAR

## Examinator

**Anki Koch-Schmidt  
Universitetslektor**

Institutionen för Naturvetenskap  
Linnéuniversitetet Kalmar  
SE-391 82 KALMAR

## Sammanfattning

År 2011 utlämnades recept på PPI-preparat (protonpumpshämmare) till 790 000 personer i Sverige, varav 59 % var kvinnor. Omeprazol (Losec<sup>®</sup>) är det preparat som helt dominerar förskrivningen. Den förskrivna volymen motsvarar 174 miljoner DDD (Definierade Dygns Doser), vilket är en mängd som räcker till att behandla ovannämnda personer i genomsnitt 220 dagar med en dos på 20 mg/dag. Behandling med PPI-preparat kan vara svårt att sätta ut på grund av att utsättning leder till återkomst av syrahyperssekretion.

Syftet med detta arbete är att lyfta fram den problematik som finns vid utsättning av PPI. Som metod har litteraturstudie valts för att besvara frågeställningen.

Resultatet i studierna har visat på ökade chromogranin A-(CgA-) och gastrinvärden i plasma under en PPI-behandling. I en av studierna var S-gastrinvärdena före behandlingen 31,2 pmol/l och 54,8 pmol/l i slutet av behandlingen ( $p < 0.01$ ), d.v.s. nästan en fördubbling, för att 2 veckor efter utsättning återgå till startvärdena 31,7 pmol/l. P-CgA värdena var före behandling 16.7 u/l, och 37.5 u/l i slutet ( $p < 0.01$ ), vilket visar på en ökning med över 200%, för att 2 veckor efter utsättning återgå till att likna startvärdena 17.7 u/l.

Av patienter som behandlats under en längre tid för syrarelaterade symptom med PPI-preparat klarade 14 - 27 % att avsluta behandlingen utan att utveckla utsättningssymptom. 31 % klarade av att avsluta behandlingen utan utsättningssymptom då man trappade ner dosen. I två av studierna redovisas att 27 % klarar av att avsluta behandlingen efter långtidsanvändning av PPI. I tre studier visades att personer, som inte led av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD), fick 44 - 52 % utsättnings symptom efter att ha konsumerat PPI-preparat i mer än fyra veckor.

*Slutsats:* Resultaten tyder på att det är lättare att avsluta behandlingen hos dem som behandlades med låga PPI-doser och hos de patienter som trappade ner dosen. Hos individer som varken led av magsår eller gastroesofageal refluxsjukdom, utvecklade nästan varannan person dyspeptiska symptom t.ex. halsbränna, sura uppstötningar och magkatarr efter utsättningen. Patienterna hade haft en daglig användning av PPI-preparat under fyra till åtta veckor.

## **ABSTRACT**

In the year 2011, PPI's (Proton Pump Inhibitors) were prescribed to almost 790 000 people in Sweden. Omeprazole (Losec<sup>®</sup>) was the most commonly prescribed PPI. 174 million DDD's (Defined Daily Doses) were dispensed in 2011, which is sufficient to provide each of the individuals above with one daily-defined dose during 220 days.

The aim of this study was to highlight the problem of withdrawal of PPI's after a long- term treatment, due to the rebound effect. A literature study was chosen as the approach to answer the question: "How difficult is it to withdraw from a treatment of PPI's?"

In the studies it was found that between 14% and 31% succeeded in discontinuing long term PPI treatment. 31% managed to finish the treatment after gradually reducing the dose. Two of the studies showed that 27% of the patients that had been using PPI's during a long period, managed to terminate the treatment.

The results also showed that healthy individuals treated with PPI's for periods longer than four weeks showed acid-related symptoms after withdrawal. 44-52% developed acid related symptoms after using 40 mg PPI/day for more than four weeks.

*Conclusion:* 14-27% of the patients, who have been on long term treated with PPI, managed to discontinue the treatment without developing acid-related symptoms. The results also showed that it was easier to terminate the treatment for those patients who had been treated with a lower dose and for those who gradually reduced the daily dose. Almost 50% of the healthy individuals without peptic ulcer or gastroesophageal reflux disease developed symptoms after discontinuation, such as heartburn, acid reflux and dyspepsia after 4-8 weeks of daily PPI use.

## **FÖRORD**

Detta examensarbete ingår i Farmaceutprogrammet 180 hp på Linnéuniversitetet i Kalmar. Arbetet utfördes under veckorna 3-12 vårterminen 2012 och omfattar 15 hp, vilket motsvarar C -nivå.

Christer Berg har varit min handledare. Jag skulle vilja tilldela honom ett stort tack för den tid han ägnat åt att hjälpa mig. Utan honom hade inte mitt arbete haft en lika överskådlig struktur.

Vidare vill jag tacka mina föräldrar Jelena och Marko Gagulic som alltid trott på mig samt mina goda vänner Aroa Issa, Eldina Semovic, Maja Kraleva och Rozhan Nawzad Ali för allt det stöd de gett mig.

Kalmar, 2012-03-16

Ana Gagulic

## Innehåll

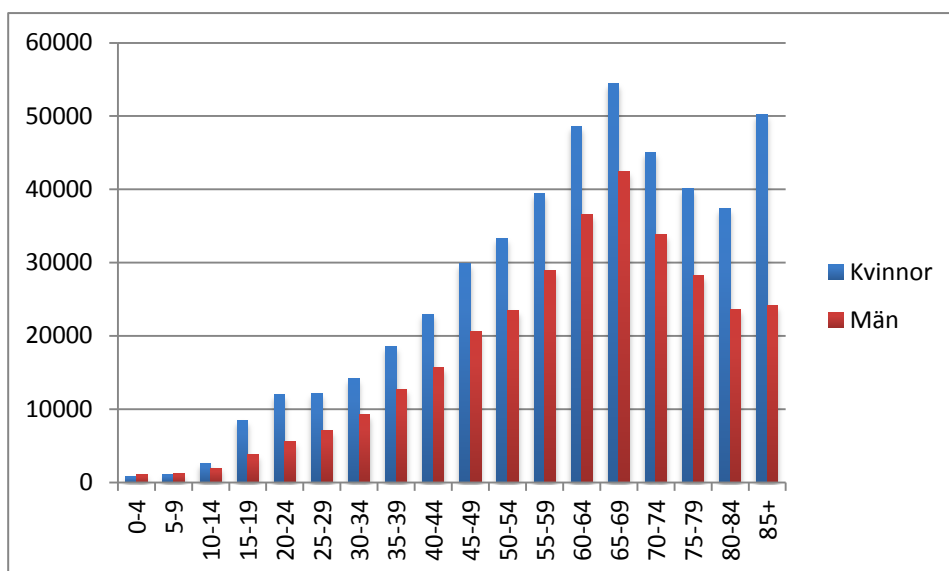
<b>Svårigheten med utsättning av protonpumpshämmare .....</b>	<b>0</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>2</b>
<b>FÖRORD.....</b>	<b>3</b>
<b>FÖRKORTNINGAR .....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUKTION.....</b>	<b>6</b>
Bakgrund.....	7
Refluxbesvär .....	7
PPI preparat.....	8
Syfte .....	8
<b>MATERIAL OCH METODER .....</b>	<b>9</b>
Exklusions- och inklusionskriterier.....	9
Sökbegrepp och utfall .....	9
<b>RESULTAT .....</b>	<b>11</b>
Studie 1 .....	11
Studie 2 .....	13
Studie 3 .....	16
Studie 4 .....	17
Studie 5 .....	20
Studie 6 .....	22
Studie 7 .....	24
Studie 8 .....	25
<b>DISKUSSION .....</b>	<b>31</b>
<b>SLUTSATS .....</b>	<b>33</b>
<b>REFERENSER .....</b>	<b>34</b>
<b>APPENDIX I.....</b>	<b>37</b>
<b>Tabell I:1</b> Apotekens service AB Försäljning av protonpumpshämmare 2011 03 15.....	37
<b>Tabell I:2.</b> Apotekens service AB Termförklaringar och rapportinformation.....	37
<b>Tabell I:3</b> Socialstyrelsens statistikdatabas 2012-03-12.....	38

## FÖRKORTNINGAR

<b>CgA:</b>	Chromogranin A
<b>DDD:</b>	Defined Daily Doses / Definierade Dygns Doser
<b>ECL:</b>	Enterochromaffin-like cells / Enterochromaffinlika celler
<b>EE:</b>	Erosive esophagitis/ Erosiv esofagit
<b>GDS-score:</b>	Glasgow dyspepsia severity score
<b>GERD:</b>	Gastroesophageal reflux disease / Gastroesofagell refluxsjukdom
<b>HDC:</b>	Histidine decarboxylase / Histidin dekarboxylas
<b>NSAID:</b>	Non steroidal anti-inflammatory drugs / icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel
<b>PPI:</b>	Protonpump inhibitors / Protonpumpshämmare
<b>VA:</b>	The Department of <i>Veterans Affairs</i>

## INTRODUKTION

PPI (Proton Pump Inhibitors) är mycket effektiva läkemedel för symptomreducering vid GERD (Gastro Esofageal Reflux Disease) och EE (Erosive Esophagitis). PPI är också effektiva hos personer som lider av magsårs-(peptic ulcer) relaterad och (non peptic ulcer) funktionell dyspepsi [1,2,3]. Personer som lider av dyspeptiska besvär kan behöva behandlas med PPI preparat under en längre tid [2]. År 2011 utlämnades recept på PPI preparat till 790 000 personer i Sverige, varav 59 % var kvinnor, figur 1.



**Figur 1.** Antal personer som fått PPI utskrivet på recept år 2012 fördelat på kön (Källa SoS statistikdatabas)

Dessa 790 000 individer hämtade på apotek ut 174 miljoner DDD (Definierade Dygns Doser), vilket i genomsnitt räcker till 220 dagars behandling per person [4]. Det är en markant ökning (+25%) i jämförelse med år 2006, då det utlämnades PPI-recept till ca 632 000 personer. Apotekets försäljning i kronor exklusive moms för PPI preparaten år 2011 var ca 442 miljoner kronor [5]. Då det förekommer att PPI preparat förskrivs utan några klara indikationer [6,7], och att det finns kliniska bevis på att PPI användning kan leda till rebound syrahyperssekretion (återkomst av syrahyperssekretion) vid avslutad behandling [6,8,9], kan det innebära en överkonsumtion av PPI-preparat och därmed oönskade kostnader för den enskilde och samhället.

## Bakgrund

Syrasekretion regleras delvis via det autonoma nervsystemet. Neurotransmittorn acetylcholin aktiverar parietalcellers syrasekretion via  $M_2$ -receptorer [3,10,11]. Detta är en mindre påtaglig regleringsmekanism jämfört med gastrin och histamins effekt på syrasekretionen [3,10]. Vid en måltid frisätts gastrin från s.k. G-celler i magsäcken. Gastrin stimulerar parietalcellerna att frisätta HCl. Gastrin stimulerar även enterochromaffinlika (ECL) celler att frisätta histamin. Även histamin stimulerar parietalceller, via histamin-2 receptorer, att frisätta HCl [10]. När parietalcellerna frisätter HCl gör de det via en proton pump,  $H^+/K^+$  ATP:as. Via denna pumpas cellerna ut  $H^+$  joner till magsäcken och  $K^+$  in i cellen [12]. Syraökningen ger en negativ feedback på gastrin sekretionen [13]. PPI-preparat stör detta feedbacksystem genom att binda kovalent till  $H^+/K^+$  ATPas så att  $H^+$  inte pumpas ut i magsäcken. Detta resulterar i att gastrinsekretionen inte inhiberas och patienten drabbas av hypergastrinemia [14]. En ökning av p-CgA- nivåerna (plasma-chromogranin A) tror man reflekteras i en ökning av antalet ECL-celler, som i sin tur innebär en ökad histaminsekretionskapacitet och kan av den anledningen ses som en indikation på en syrareboundeffekt [13].

## Refluxbesvär

Läckage av magsaft upp i matstrupen orsakar halsbränna eller sura uppstötningar. Detta kallas för refluxbesvär [14]. Då refluxbesvären återkommer ofta, pratar man antingen om Gastro Esophageal Reflux Disease, GERD, eller om sekundär reflux. Vid sekundär refluxsjukdom har patienten även andra symptom från GI-kanalen, som till exempel vid ulcussjukdom eller funktionell dyspepsi. GERD ger en inflammation i matstrupen orsakad av syran från magsäcken, och beror nästan alltid på hiatusbräck, som leder till att den övre magmunnen inte sluter tätt [15]. Vätskan från magsäcken skadar epitelcellerna i matstrupen, vilket efter långvariga besvär kan leda till *Mb Barret*. Skadorna kan bli så stora att det bildas sår på matstrupen och i värsta fall kan matstrupens blodkärl skadas, vilket ger upphov till blödning. Typiska symptom vid GERD är halsbränna, sura uppstötningar och bröstsmärta som uppträder regelbundet, t.ex. efter måltid, vid tunga lyft eller då patienten böjer sig framåt [14]. Mindre vanliga symptom är smärta i matstrupen som inte svider, sväljningsbesvär, hosta och heshet. Sjukdomen är ofta kronisk med ständiga eller intermittenta besvär. Sjukdomen behandlas i första hand genom att försöka påverka patienten att ändra sin livsstil [16]. Faktorer som påverkar sjukdomen negativt är fetma, fet- och kryddig mat, vissa



mediciner så som icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), rökning, alkohol och koffein. Många patienter har ofta egenvårdat sina syrelaterade besvär innan de sökt läkare, vilket gör att PPI-preparat skrivs ut som förstahandsval eftersom denna grupp av mediciner är den mest effektiva vid behandling av esofagit och övriga refluxbesvär.

### *PPI preparat*

Omeprazol var den första protonpumpshämmaren som användes kliniskt och utvecklades av läkemedelsföretaget Astra Hässle i slutet av 1980 talet [17]. Substansen är en svag bas, kiral och dess (S)-enantiomer kallas esomeprazol. Andra exempel på protonpumpshämmare är lansoprazol, pantoprazol och rabeprazol [18]. PPI-preparat binder irreversibelt till  $H^+/K^+$  ATP:as och hämmar på så sätt parietalcellerna i magsäcken att frisätta HCl. Eftersom protonpumpen är det slutliga steget i syrasekretionsprocessen är PPI -preparat effektiva i hämning av både gastrinstimulerad syrasekretion, neurotransmittornstimulerad syrasekretion och histaminreglerade syrasekretion.

Då PPI-preparaten är instabila i den sura miljön i magsäcken, tillverkas de som enterotabletter eller enterokapslar [19]. Denna beredningsform gör det möjligt för substanserna att absorberas via tunntarmen. Efter peroralt intag av läkemedlen ses den antisekretoriska effekten inom ca en timme med en max effekt inom 1-4 timmar beroende på vilket av PPI preparaten som används. Vid daglig användning av läkemedlet kan den antisyrasekretoriska effekten sitta i upp till 5 dagar efter avslutad behandling på grund av att bindningen till ATPas pumpen är irreversibel och nytt ATP:as måste bildas [18]. I likhet med H2-receptorblockerare ger behandling med PPI, på grund av minskad HCL koncentration i magsäcken, en reversibel ökning av hormonet gastrin [19].

### *Syfte*

Syftet med denna uppsats är att lyfta fram och beskriva den problematik, som ses i samband med utsättning av protonpumpshämmare hos patienter som har behandlats under en längre tidsperiod.

## MATERIAL OCH METODER

En kvantitativ ansats i form av en litteraturstudie valdes som tillvägagångssätt för att besvara frågeställningen *Hur svårt är det att avsluta behandlingen av protonpumps-hämmande läkemedel?* Inklusions- och exklusionskriterier togs fram och sökning utfördes i databasen Pub Med.

### *Exklusions- och inklusionskriterier*

Artiklarna som skulle ingå i denna studie skulle ha följande inklusionskriterier:

1. Beskriva problematiken med utsättning av Proton pumps-hämmande preparat
2. Vara skrivna på engelska eller svenska
3. Vara kliniska studier eller beskriva reboundeffekten

Artiklarna som skulle ingå i denna studie skulle ha följande exklusionskriterier

1. Djurstudier
2. Studier utförda under kortare tid än en månad
3. Studier utförda på barn

### *Sökbegrepp och utfall*

Följande MESH-termer användes: PPI, Omeprazole, Lansoprazole, Esomeprazole, Pantoprazole, Rabeprazole, withdrawel, AND, Discontinuation och rebound, var ord som användes i olika kombinationer vid sökning av artiklar i Pub Med, tabell I.

**Tabell I.** Sökord och antal erhållna publikationer vid sökning i PubMed.

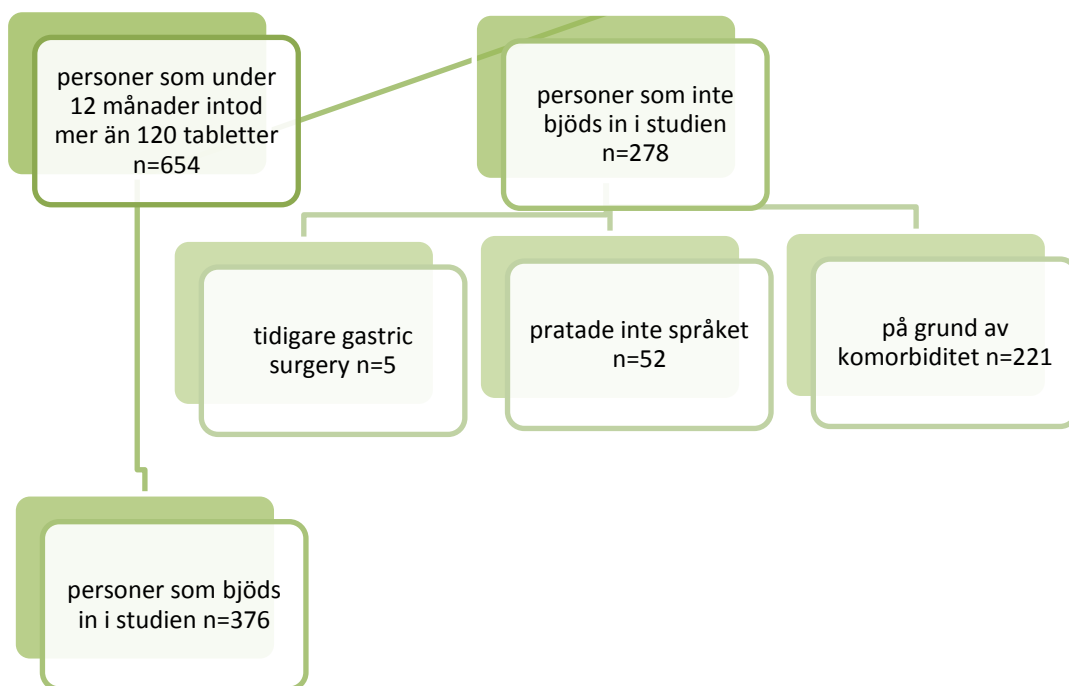
<b>Sökord</b>	<b>Träffar</b>	<b>Lästa abstrakt</b>	<b>Granskade artiklar</b>
Omeprazole AND withdrawel	95	7	3
Omeprazole AND Discontinuation	126	4	2
Omeprazole AND rebound	23	5	3
PPI AND withdrawel	83	5	2
PPI AND Discontinuation	50	6	2
PPI AND rebound	18	8	1
Lansoprazole AND withdrawel	22	3	0
Lansoprazole AND Discontinuation	35	4	0
Lansoprazole AND rebound	10	6	0

Av de 13 artiklar som granskades valdes åtta artiklar till resultatdelen. De fem artiklar som inte användes i resultat delen var översiktsartiklar. Sökningen genomfördes 2012-01-18.

## RESULTAT

### Studie 1

Den första studien *“Discontinuation of long-term proton pump inhibitor therapy in primary care patients: a randomized placebo-controlled trial in patients with symptom relapse.”* av Reimer C. & Bytzer P. vid Department of Medical Gastroenterology, Køge Hospital, Copenhagen University, Køge, Denmark [20], hade som syfte att undersöka om patienter som behandlats för syrelaterade symptom med PPI under en längre period kunde avsluta terapin utan att drabbas av symptom i form av återfall. Patienter som inte klarade av att avsluta behandlingen fick genomgå en endoskopiundersökning. De patienter som uppvisade normala endoskopiska fynd skulle därefter genomgå en randomiserad, placebokontrollerad studie för att undersöka PPI-preparatens effekt på symptomreduceringen. 654 patienter screenades i denna studie då de uppfyllde följande kriterier: Patienten skulle under de senaste 12 månaderna ha konsumerat mer än 120 PPI tabletter. Den skulle inte ha en bekräftad indikation för behandlingen. Patienter, som hade diagnosen esofagit, Barrett`s esofagus, eller patienter som hade onormala pH-tester exkluderades. Av dessa 654 valdes 278 patienter bort på grund av komorbiditet (n=221), tidigare gastrisk operation (n=5) eller på grund av bristande språkförståelse (n=52). Återstående 376 patienter bjöds in till att delta i studien, se figur 2.



**Figur 2.** Consortdiagram över hur patienter valdes ut till studien

Av de 376 personer, som bjöds in till studien, svarade 80 inte på inbjudan, 31 valdes bort på grund av komorbiditet, 53 ville inte utföra endoskopi, 57 valde att inte delta på grund av att de inte ville avsluta behandling med PPI preparat, 65 patienter använde mindre än tio doser PPI månaden innan och 12 patienter hade inte tid för undersökningsbesök på sjukhuset. 78 personer var således kvar i studien.

Ett GSRS test (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) utfördes innan utsättningen för att uppvisa gastrointestinala symptom medan patienterna fortfarande behandlades med PPI-preparat. Blodprov togs för att undersöka ifall patienten var infekterad av *H. pylori* bakterier. Därefter slutade patienterna med behandlingen och uppmanades att kontakta prövande läkare om symptomen förvärrades inom loppet av sex månader, figur 3.



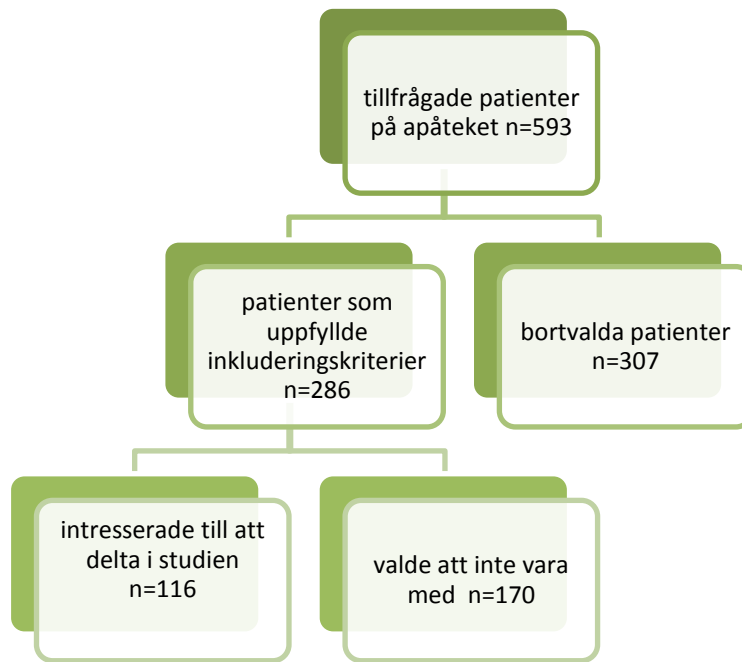
**Figur 3.** Consortdiagram över personer som bjöds in i studien, deltog i studien och resultatet av hur det gått.

Av de 78 patienter, som ingick i resultatredovisningen, lyckades elva patienter (14 %) att avsluta behandlingen med PPI. Dessa rapporterade inte symptom som krävde ett återupptag av behandlingen inom en 6 månaders uppföljningsperiod. 14 patienter avbröt studien eftersom de på egen hand använde PPI- preparat utan att meddela forskarna och kategoriserades som avhoppare som misslyckades med utsättning av preparatet. Efter utsättning av PPI preparat kontaktade 53 patienter forskarna på grund av behov av att återuppta terapin. Symptom som rapporterades var huvudsakligen halsbränna och magkatarr. De flesta av patienterna kontaktade den prövande läkaren under de första två veckorna. 81 % (43 patienter av 53) rapporterade symptomen inom loppet av fyra veckor efter utsättningen.

### *Studie 2*

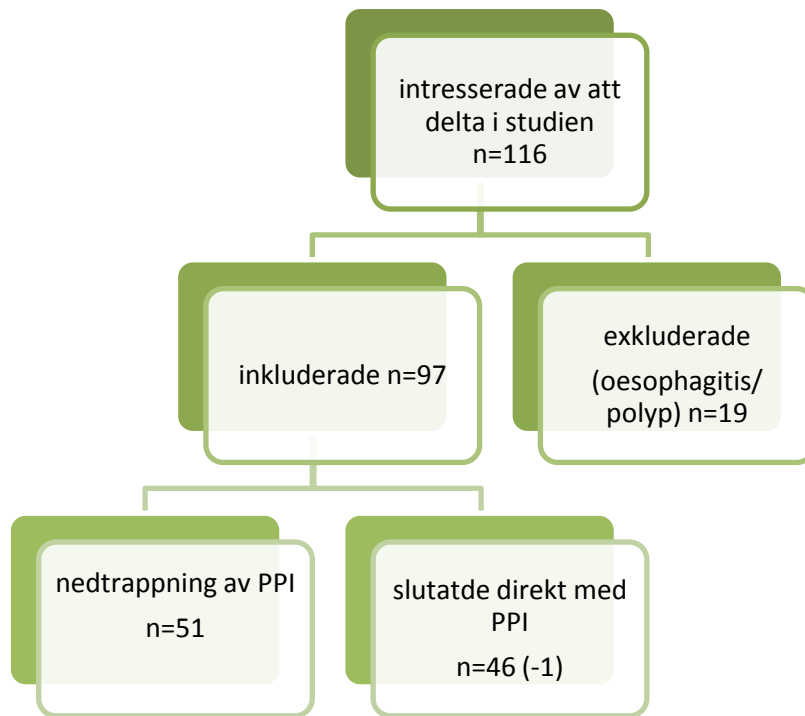
Syftet med denna studie *“Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial”* av Björnsson E, Abrahamsson H, I Department of Internal Medicine, Section of Gastroenterology and Hepatology, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden [7], var att ta reda på hur många patienter som klarade av att avsluta en långtidsbehandling med PPI preparat utan att utveckla utsättningssymptom.

593 patienter på apoteket svarade på ett frågeformulär om varför de fått PPI-preparat utskrivet, vilka symptom de hade, och hur länge de behandlats med PPI. Av de (n=286), som använt PPI-preparat dagligen under mer än åtta veckor och som inte led av magsår, reflux esofagit, eller hade någon väsentlig komorbiditet inbjöds att delta i studien, tackade 116 ja till att delta i studien, figur 4.



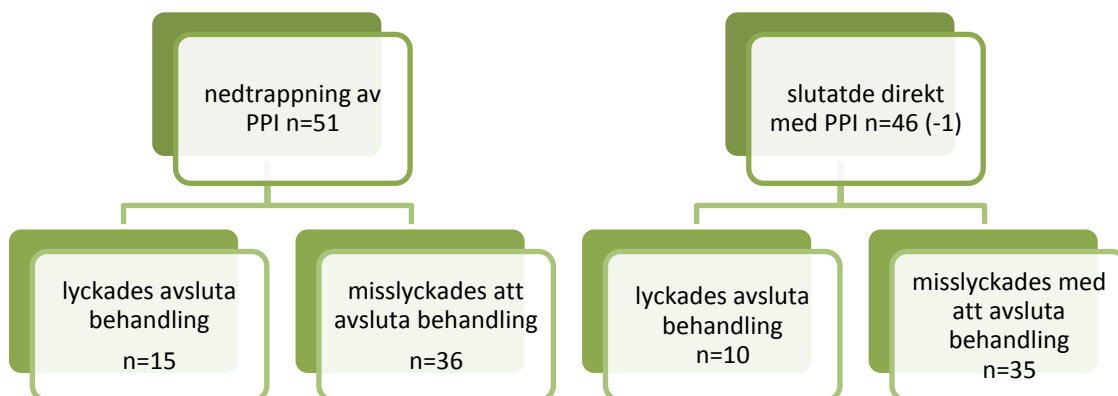
**Figur 4.** Consortdiagram över hur man valde patienter.

Av de patienter som visade intresse (n=116) exkluderades ytterligare 19 på grund av reflux esofagit eller polyper. Personer, som visade sig ha normal gastroskopi, (n=97), randomiserades i två grupper. Nedtrappningsgruppen (n=51) skulle trappa ner dosen under tre veckor innan de avslutade behandlingen. De som inte skulle trappa ner (n=46) skulle fortsätta med samma dos i tre veckor och sedan avsluta behandlingen. En patient dog under studien i gruppen som inte trappade ner dosen. Efter tre veckor skulle båda grupperna avsluta sin behandling, figur 5.



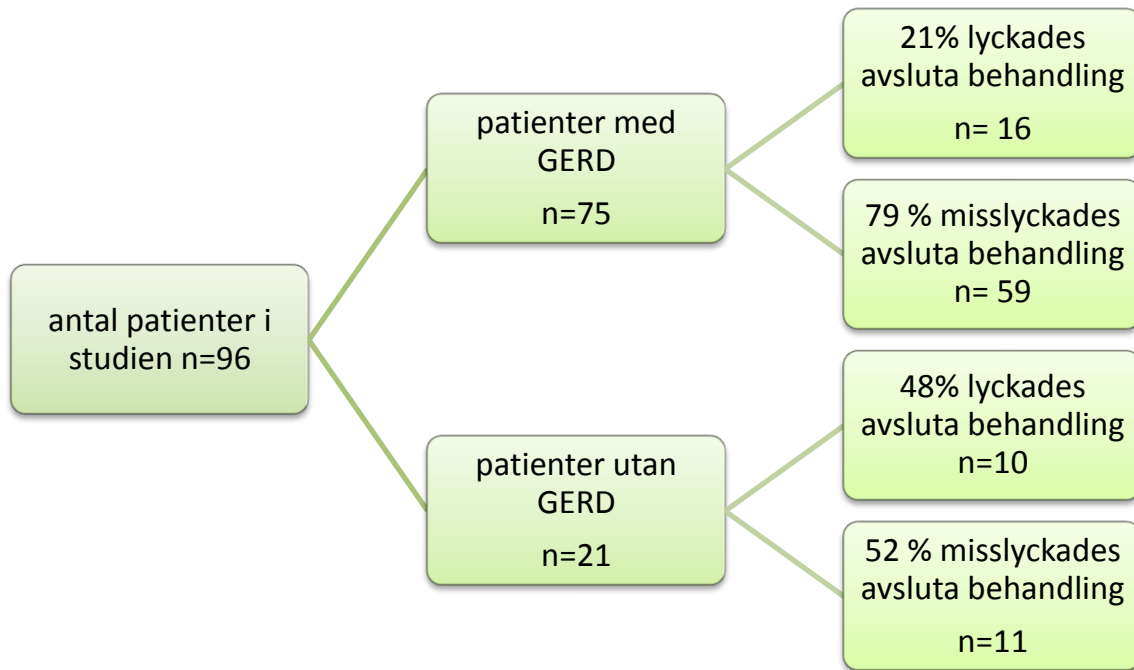
**Figur 5.** Consortdiagram över hur man randomiserade studien.

31 % av patienterna i nedtrappningsgruppen (16 av 51) lyckades med PPI utsättning medan 22 % (10 av 45) lyckades med utsättningen av PPI i gruppen som inte trappade ner. Totalt hade 27 % av 97 patienter klarat av att inte använda PPI ett år efter avslutad behandling. Studien tyder på ett samband att patienter med GERD hade svårare att avsluta PPI behandling än de som inte led av GERD, figur 6 och 7.



**Figur 6.** Consortdiagram för resultatet av utsättning i de olika grupperna





**Figur 7.** Consortdiagram för resultat av patienter med eller utan GERD status.

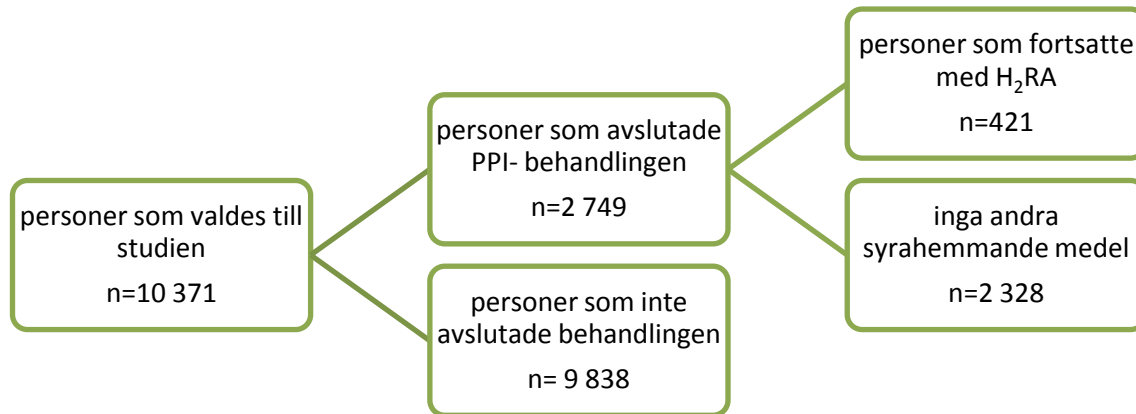
### Studie 3

Den tredje studien “*Proton pump inhibitor discontinuation in long-term care.*” av Linsky A, m.fl. (2011) I Section of General Internal Medicine, Department of Medicine, School of Medicine, Boston University, Boston, Massachusetts 85004, USA [21]. Syftet med studien var att undersöka hur många patienter, bl.a. rekryterade via The Department of *Veterans Affairs* (VA), som behandlats med PPI-preparat, som skulle klara av att avsluta behandlingen. Syftet var även att identifiera faktorer som var sammankopplade med PPI-utsättning, och att undersöka om H<sub>2</sub>-receptorantagonister kan ersätta PPI behandlingen. Informationen samlades in från två olika databaser från vilka man fick uppgifter om PPI förskrivning, ålder, kön, medicinsk komorbiditet och information om inskrivning till VA. 10 371 personers PPI användning observerades under 180 dagar. Om patienten slutade med preparaten innan 180 dagar ansåg man att patienten hade lyckats med utsättningen av PPI-preparat. Av de 10 371 patienterna använde 533 H<sub>2</sub>-blockare tillsammans med PPI-preparaten. Faktorer som identifierades som försämrade chansen att lyckas avsluta behandlingen var:

- Intag av sex eller fler mediciner vid start.
- Intag av aspirin och blodförtunnande läkemedel.
- Diagnostiserad magsyra relaterad sjukdom, *diabetes mellitus*, KOL och högt blodtryck

2 749 patienter (27 %) lyckades avsluta behandlingen med PPI preparaten inom 180 dagar. Chansen att avsluta behandlingen var störst inom de första 28 dagarna. 1 173 (43%) av de

som avbröt sin behandling gjorde det före dag 28. Användning av H<sub>2</sub>-blockare förekom hos 421 (15 %) av de 2 749 patienter som avslutade behandlingen, figur 8.



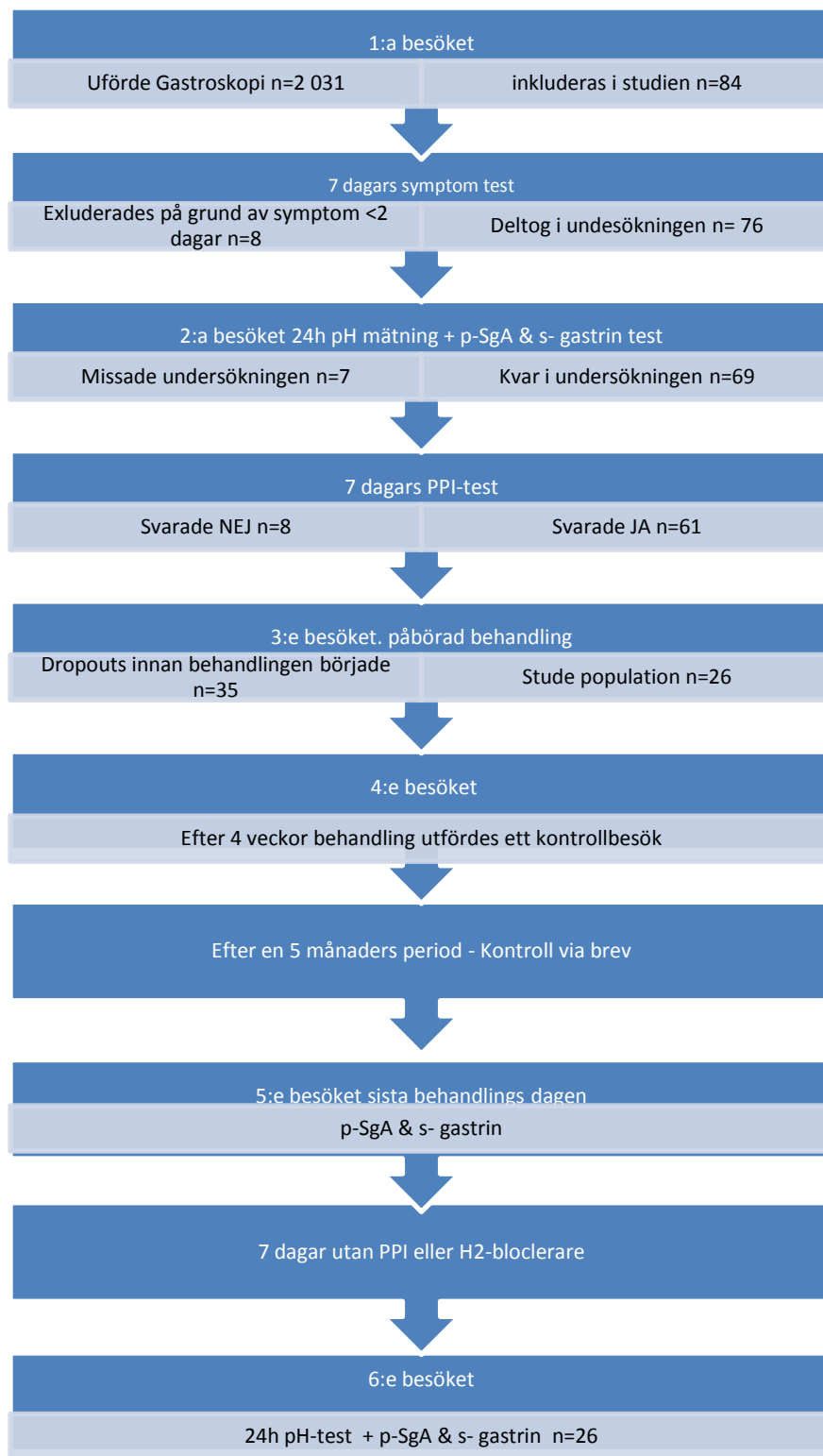
**Figur 8.** Consortdiagram över studien.

#### Studie 4

Den fjärde studien, ”*Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease. Is rebound hypersecretion of acid a problem?*” av Juul-Hansen P & Rydning A. Rasta Medical Centre, Lørenskog, Norway [13], hade som syfte att registrera/notera patofysiologiska och kliniska fynd som ses vid långtidsbehandling med PPI-preparat. Dessutom ville man undersöka möjliga symptomförsämringar efter långtidsbehandling med PPI-preparat. Patienter som erbjöds att delta i studien hade inte endoskopiverifierade skador på matstrupens slemhinna eller andra synliga patologiska fynd med undantag av diafragmabråck. Patienterna hade de senaste tre månaderna haft symptom som halsbränna eller sura uppstötningar. De hade inte använt PPI-preparat eller H<sub>2</sub>-blockerare veckorna innan studien började.

Exklusionskriterier var magsår eller esofageal sjukdom, användning av NSAIDs, allvarlig kronisk sjukdom, drog- och alkoholmissbruk eller graviditet. De patienter som uppfyllde inklusionskriterierna fick efter åtta dagar genomgå en gastroskopi-undersökning och en 24 timmars esofageal pH-monitorering. Det var inte tillåtet att använda syrahämmande läkemedel så som t.ex. PPI- eller H<sub>2</sub>-blockerare veckan innan endoskopiundersökningen. Veckan innan pH-mätningen fyllde patienterna dagligen i ett symptom formulär. De patienter

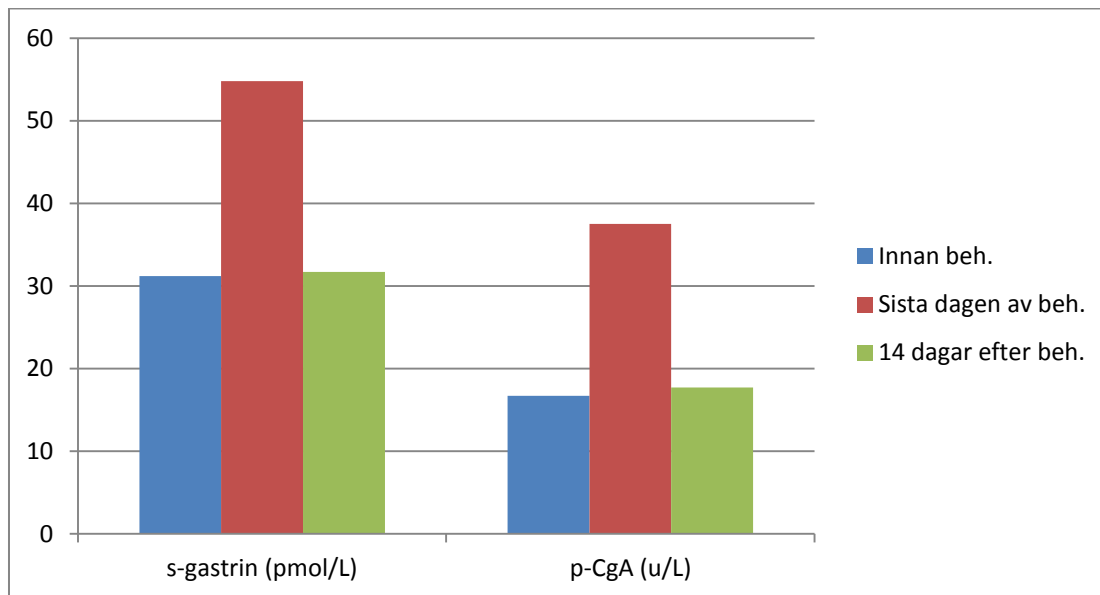
som haft symptom mindre än två dagar fick inte delta i denna kliniska prövning. I samband med pH-mätningen undersöktes p-CgA och s-gastrin nivåerna. Dagen efter undersökningen inleddes en behandlingsperiod om sju dagar med 60 mg lansoprazole före frukost. Efter avslutad behandling fick patienterna svara JA eller NEJ frågan ”*Did you essentially, without any doubt, have less heartburn and/or acid regulation during the treatment?*”. Patienter, som svarade NEJ på denna fråga, exkluderades. Patienter, som svarade JA, allokerades till en sex månaders behandlingsperiod med lansoprazolekapslar på 15 mg och en instruktion att använda max fyra kapslar dagligen tills symptomen avtagit. Patienterna fick själva välja om de skulle ta medicinen i förebyggande syfte eller om de ville vänta tills symptomen uppstått. Patienterna fick med sig hem 4 x 28 kapslar som skulle räcka till en behandlingsperiod om max fyra veckor om max dosen togs. Fyra veckor efter att behandlingsperioden startade besökte patienterna den prövande läkaren, och de återstående kapslarna räknades. De resterande fem månaderna rapporterade patienten varje månad via brev, hur många kapslar som fanns kvar, bieffekter av medicineringen samt hur nöjd patienten var med behandlingen. Sista dagen av behandlingen utfördes en s-gastrin och en p-CgA mätning. Efter denna mätning fick patienten varken använda PPI eller H<sub>2</sub>-blockerare. 14 dagar senare genomfördes de sista testerna som var en 24-timars pH-mätning, p-CgA och s-gastrinmätning. Veckan innan sista testet fylldes en sju dagars symptom formulär, figur 9.



**Figur 9.** Consortdiagram för studien

Av de 26 patienter som deltog i studien var 20 kvinnor. Två av patienterna var *H. pylori*-positiva. Det var ingen mätbar skillnad i kapselkonsumtion i slutet av varje månad. Värdet på s-gastrin var vid första mätningen innan behandlingen startade var 31,2 pmol/L (14-89). P-CgA var 16,7 u/L (8-28). Andra mätningen gjordes sista dagen

av behandlingen. Nivåerna för s-gastrin var 54,8 pmol/L (14-117) och för p-CgA 37,5 u/L. Två veckor efter PPI-utsättningen var värdet för s-gastrin 31,7 (15-75) och för p-CgA 17,7 (7-30). Här fanns en signifikant ökning av både Gastrin och p-CgA då mätningen utfördes i slutet av behandlingen, om man jämför resultatet med värden innan behandlingen påbörjades. Två veckor efter behandlingen avslutades återgick värdena till att likna dem innan behandlingen påbörjades, figur 10.



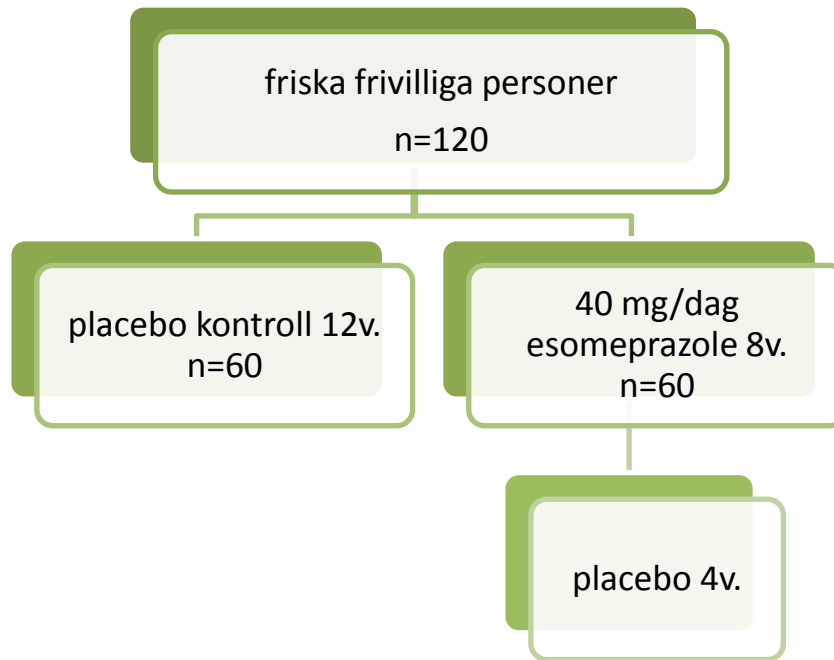
**Figur 10.** Mätvärden av plasma CgA och serum gastrin

Ett positivt samband kunde noteras mellan p-CgA, s-gastrin och den totala konsumtionen av lansoprazole ( $r=0.44$   $p=0,33$ ). Två veckor efter utsättningen av lansoprazole visade mätningarna att patienter som konsumerade högre dos av lansoprazole hade mätbart högre halter av p-CgA men inte s-gastrin. Dessutom noterades ett samband mellan mängden lansoprazole och ändringen i symptomskalan, högre dos gav svårare symptom.

### Studie 5

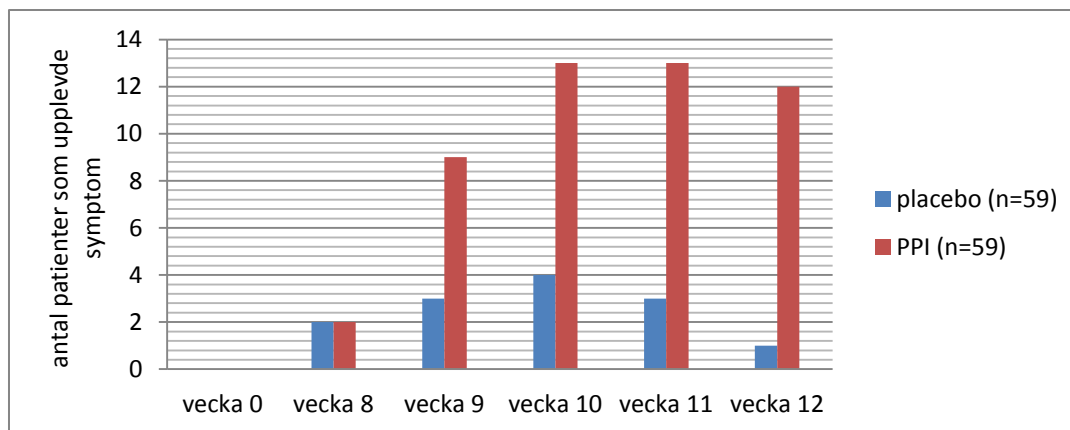
Den femte studien, ” *Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy.*” av Reimer C m.fl. från Department of Medical Gastroenterology, Køge University Hospital, Copenhagen University, Copenhagen, Denmark [8], var en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad test, utformad för att undersöka om PPI-preparat leder till en ökning av syrelaterade symptom som en konsekvens av en ”reboundeffekt” och inte av underliggande

sjukdom. 120 friska personer, som inte led av syrelaterade sjukdomar eller symptom, randomiserades antingen till en 12 veckors placebo grupp n=60 eller till en försöksgrupp som behandlades med esomeprazol 40 mg/dag under åtta veckor. Därefter fick patienterna placebo under ytterligare fyra veckor. Efter varje vecka fick deltagarna en påminnelse om att de inom 24 timmar skulle gå in på en webbsida och fylla i ett frågeformulär, figur 11.



**Figur 11.** Consortdiagram över randomisering.

Det var ingen mätbar skillnad mellan grupperna avseende på ålder, BMI, rökning, alkoholvanor, GSRS-resultat, P-gastrin-nivåer eller P-CgA-nivåer. Däremot var en mycket högre andel av patienter i placebogruppen *H. pylori*-positiva, 13 % jämfört med PPI-gruppens 2 %. Efter utsättning av PPI konstaterades en mätbar ökning i mätetalen i GSRS magkatarrskalan och refluxsyndromskalan, isolerade GSRS refluxsyndromskalan mellan vecka 10-12 hos patienter som tagit PPI i jämförelse med placebogruppen. Man fann heller ingen skillnad i GSRS matsmältning-, GSRS förstoppning- eller GSR diarré-syndromskalorna. 44 % (26 av 59) av patienterna i PPI gruppen rapporterade symptom såsom halsbränna, sura uppstötningar eller magkatarr under veckorna 9-12. I placebogruppen var det bara 15 % (9 av 59) som rapporterade symptomen, figur 12.



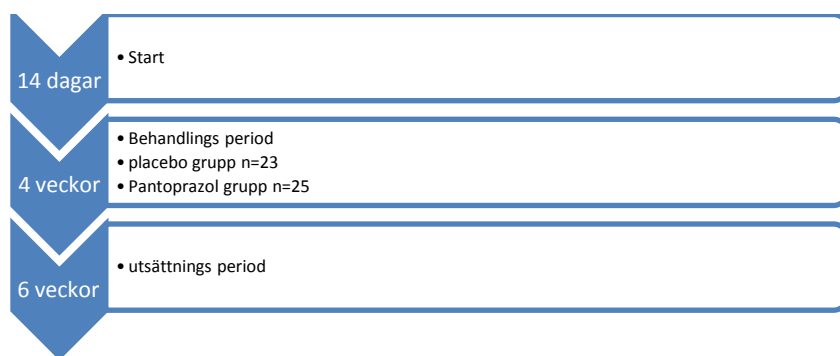
**Figur 12.** Antal patienter som upplevde symptom större än 2 enligt GSRS-skalan

Risikfaktorer för utveckling av symptomen så som kön, ålder, BMI, rökning, alkohol- intag och *H. pylori*-status visade sig inte vara associerade med en ökning av de syrarelaterade symptomen efter utsättningen av PPI. Nivåerna av P-gastrin var under normalvärdet (50 pmol/L) i båda grupperna vecka 0, 4, 8 och 12. Skillnaden i P-gastrin nivåerna mättes från vecka 0-4 och från vecka 4-8 i PPI-gruppen jämfört med placebo. Efter utsättningen av PPI var p-gastrin nivåerna återställda till startnivå vid sista mätningen. P-CgA nivåerna var vid start under 130 pmol/L som är normalt och ingen skillnad mellan grupperna uppvisades. Vecka 8 var nivåerna mycket högre i PPI-gruppen,  $147,3 \pm 208,6$  pmol/L, än i placebogrupperna som uppmättes  $53,4 \pm 30,4$  pmol/L. Vecka 12 var det fortfarande en mätbar skillnad i P-CgA nivåerna. PPI-gruppen hade ett medel på  $106,8 \pm 66,6$  pmol/L jämfört med placebogrupperna som låg på ett medelvärde av  $74,5 \pm 56,1$  pmol/L.

### Studie 6

Den sjätte studien ” *Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial.* ” av Niklasson A et al. från Department of Internal Medicine, Sektion of Gastroenterologi, Sahlgrenska University Hospital, Richertsgatan 18, Göteborg 412 60, Sweden [6], hade som syfte att undersöka om utsättning av PPI-terapi är associerad med utveckling av klinisk relevanta symptom, primärt i form av övre gastrointestinal(GI)symptom, efter upphörande av en fyra veckors behandling med PPI-preparat. Detta kontrollerades mot en placebogrupperna. Man ville också undersöka om det finns samband mellan symptom och nivåerna av gastrin och CgA. Man designade en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie. Till studien rekryterades 48 friska *H. pylori*-negativa individer. Individerna var icke rökare och hade tidigare inte upplevt några GI-symptom. Deltagarna besökte kliniken totalt fyra gånger. Första gången var vid

intagningen, därefter 14 dagar senare då behandlingen påbörjades. Behandlingen pågick under fyra veckor. Tredje besöket gjordes då behandlingen slutade. Sex veckor efter behandlingens slut utfördes det sista besöket. Under hela studien rapporterade patienterna dagligen om sina symtom via ett "Glasgow dyspepsia severity score (GDS score)". Efter 14 dagar randomiserades deltagarna i en placebogrupp eller en pantoprazol 40 mg-grupp. Tabletterna skulle tas varje morgon tillsammans med frukost. Patienterna var informerade om studiens syfte. P-gastrin och s-CgA mättes dagen innan behandlingen påbörjades, sista dagen av behandlingen och därefter sex veckor efter att behandlingen slutförts. Innan man gjorde mätningarna instruerades personerna att fasta över natten. Då testet skulle utföras fick patienten äta en standardiserad måltid som bestod av två fullkornsbrödskeivor med fyra ostskivor, ett kokt ägg och ett glas mjölk 200 ml. Blodproven för CgA togs innan personen åt testmåltiden. Blodprov för gastrin togs innan frukost, 30, 45 och 60 minuter efter testmåltiden, figur 13.



**Figur 13.** Design av studie 6.

Resultaten vid första blodprovstagningen för patienter i placebogruppen var för p-gastrin 9 pmol/L ( $\pm 0,4$ ), för s-CgA 3,8 nmol/L ( $\pm 0,2$ ) och GDS-skalan hade ett värde på 0,1 ( $\pm 0,1$ ). För pantoprazolgruppen var p-gastrinvärdet 11,8 pmol/L ( $\pm 1,4$ ), s-CgA-värdet 3,9 nmol/L ( $\pm 0,2$ ) och GDS-värdet var 0,5 ( $\pm 0,3$ ).

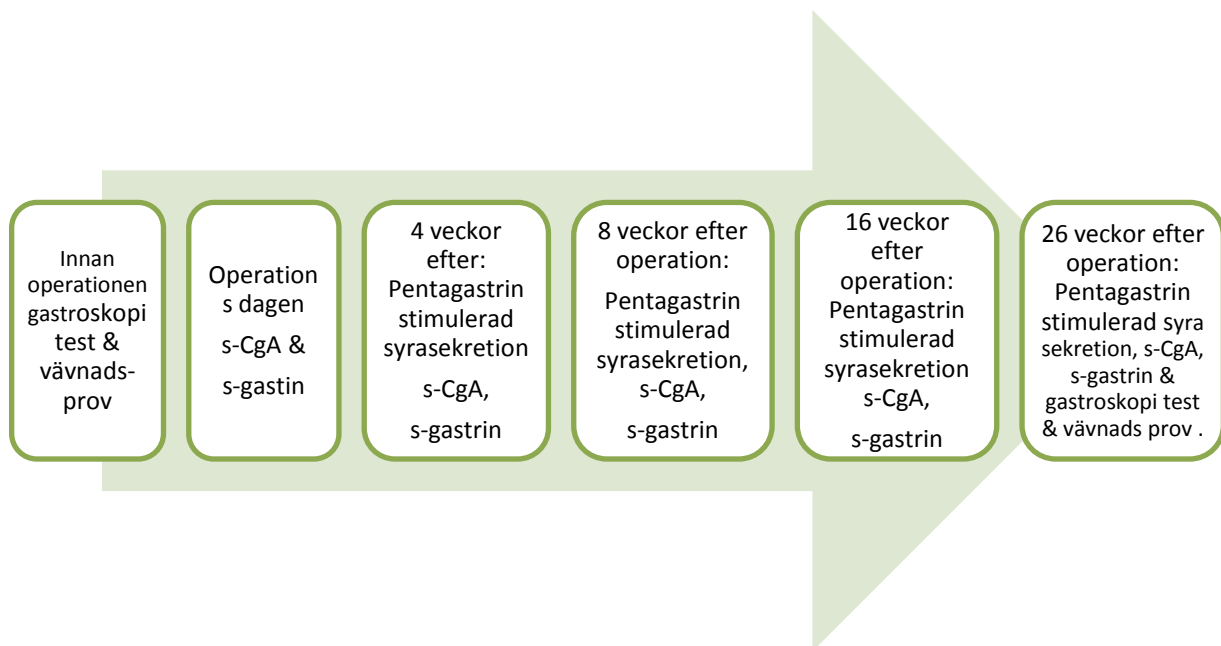
Första veckan efter utsättning upplevde 11 av 25 (44 %) i PPI-gruppen dyspeptiska symtom och bara två av 23 (9 %) i placebogruppen. Andra veckan upplevde sex av 25 (24 %) i PPI-gruppen och ingen i placebogruppen symtom. Tredje veckan upplevde fyra av 25 (16 %) i PPI-gruppen och två av 23 (9 %) i placebogruppen symtom. De sista tre veckornas resultat visade ingen mätbar skillnad mellan grupperna. P-gastrinvärdena uppvisade ingen signifikant skillnad efter 30 minuter eller 60 minuter, men 45 minuter efter måltid fanns det en skillnad mellan PPI-gruppen och placebogruppen. Sista veckan av behandlingen var både



fastande och matstimulerande mätningar mätbart högre i PPI-gruppen. Sex veckor efter behandlingen fanns det ingen mätbar skillnad mellan båda grupperna i någon av mätningarna. CgA-nivåerna var mätbart högre i PPI-gruppen sista veckan av behandlingen, ca 6.0 nmol/L ( $\pm 0,8$ ) jämfört med placebogruppen som fortfarande låg på 3,9 nmol/L som före behandlingen. Sex veckor senare visades ingen skillnad mellan PPI- och placebogruppen.

### Studie 7

Syftet med denna studie ” *Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion.* ” av Fossmark R, m.fl. från Department of Cancer Research and Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway [9], var att fastställa varaktigheten av syrasekretionen, d.v.s. den hypersekretion som följer efter man har behandlats med PPI-preparat under en längre period. Man ville dessutom hitta ett samband mellan ”rebound” syrahypersekretion och en ökad ECL-cellmassa. Patienter med refluxesofagit, som behandlats med PPI-preparat under mer än ett år, och som var kallade till en antirefluxoperation, bjöds in till studien. Tre kvinnor och fyra män deltog i studien. Två av dem hade stått på en daglig dos av Omeprazol 40 mg x 1 i tre år. Den tredje patienten hade stått på Omeprazol i sex år och en fjärde i ett år och sex månader. Den femte patienten hade tagit esomeprazol 40 mg två år. Den sjätte patienten hade gått på båda läkemedlen i två år och sex månader. Den sjunde patienten hade tagit 30 mg lansoprazole i fem år. Efter att ha genomgått antirefluxoperationen fick patienterna avsluta PPI-behandlingen. Vävnadsprov från gastric-corpus samlades in under en gastroskopi innan PPI-utsättningen samt 26 veckor efter utsättningen. Ett pentagastrintest utfördes klockan 09.00 på morgonen efter 12 timmars fasta för att fastställa syrasekretionen. Detta test utfördes vecka 4, 8, 16 och 26 efter PPI-utsättningen. Gastroskopin utfördes efter fasta över natten. Två av patienterna kom inte på undersökningen vecka åtta efter utsättningen. En patient var *H. pylori*-positiv, men skilde sig inte från de andra patienterna på några andra mätningar, figur 14.



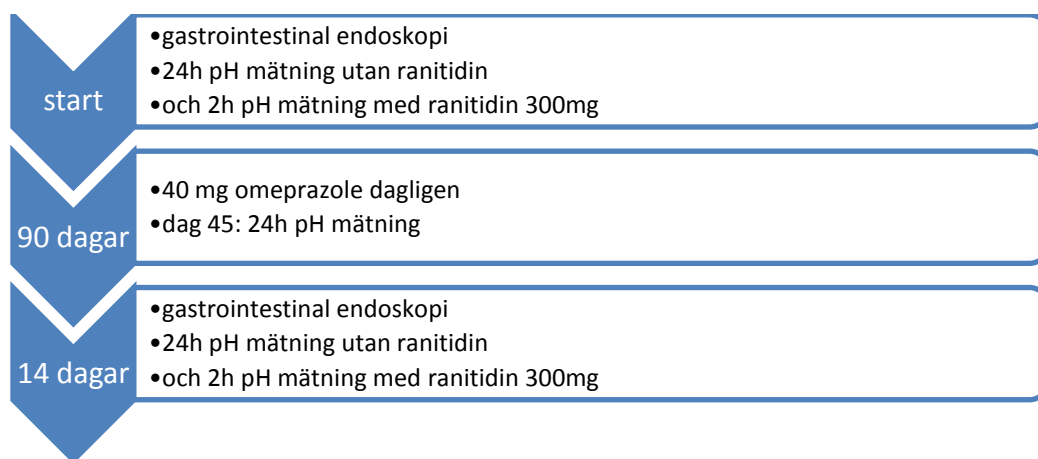
**Figur 14.** Design av studie 7.

Den pentagastinstimulerade syrasekretionen var oförändrad från vecka fyra till vecka åtta efter PPI-utsättningen. Däremot visade sig en signifikant sänkning i syrasekretion från vecka åtta till vecka 26 efter utsättningen. Resultatet av pentagastintestet vecka åtta var 32 mmol/h ( $\pm 6$ ), vecka 16 var 24 mmol/h ( $\pm 4$ ) och vecka 26 17 mmol/h ( $\pm 2$ ) ( $P=0,032$ ). S-CgA koncentration reducerades från PPI-utsättningen till vecka åtta från 53,1 ng/mL ( $\pm 19$ ) vid start till 14 ng/mL ( $\pm 1,4$ ) ( $P=0,02$ ) och fortsatte att falla under observationsperioden. S-gastrinkoncentrationen följde ett liknande mönster som vid start hade 17 pm ( $\pm 2,5$ ) och minskade till 6,4 pm ( $\pm 4$ ) fyra veckor efter utsättningen ( $P=0.032$ ). Man använde sig av en histisindekarboxylas-markör (HDC-markör) för att identifiera mängden ECL-celler innan PPI-utsättningen som visade sig vara  $33 \pm 8$  celler/mm<sup>2</sup>. 26 veckor efter att patienterna slutade med PPI hade antalet celler minskat till  $13 \pm 1$  celler/mm<sup>2</sup>, vilket var en minskning på 60 %. I den här studien har det visat att ”rebound” syrahypersekretion varar i mer än åtta veckor men mindre än 26 veckor efter långtids-PPI-behandling. Fynden tyder dessutom på att inte bara parietalceller, utan också ECE-cellers antal och aktivitet är involverade i mekanismen av syrahypersekretion.

### Studie 8

Den åttonde studien ”*Treatment with proton pump inhibitors induces tolerance to histamine-2 receptor antagonists in Helicobacter pylori-negative patients.*” av Qvigstad, G. m.fl. från

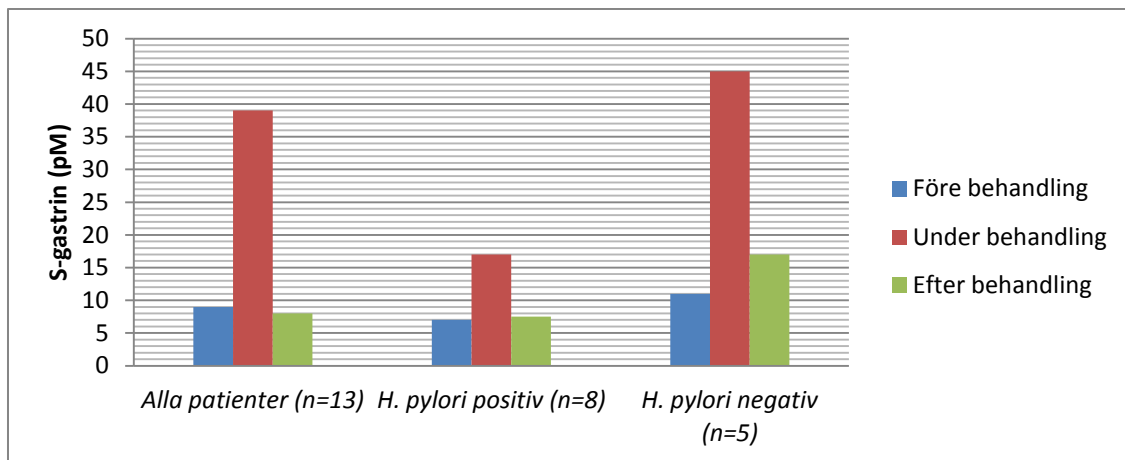
Norwegian University of Science and Technology, Faculty of Medicine, Dept. of Medicine, University Hospital of Trondheim [22], hade som syfte att undersöka om en tremånaders behandling med omeprazol skulle ge en skillnad i effekt av H<sub>2</sub>-RA (ranitidin). Patienter som valdes ut till denna studie var mellan 20 och 70 år gamla. Ingen av patienterna hade använt PPI-preparat under de senaste sex månaderna eller H<sub>2</sub>-blockare de senaste två veckorna innan de påbörjade studien. Personer med svåra lever-, njur- eller hjärtsjukdomar samt kvinnor i fertil ålder exkluderades. En gastroskopiundersökning genomfördes efter nattlig fasta. Därefter fick alla patienter genomgå en 24-timmars pH-mätning som registrerade både esofagealt och intragastralt pH. Patienterna fick 300 mg ranitidin kl. 08.00 och samma dos kl. 20,00 medan de fortsatte mäta pH-värden i ytterligare 24 timmar. Patienterna påbörjade sedan en 90-dagars behandling med 40 mg omeprazol x 1. Efter 45 dagars behandling utfördes ytterligare en 24-timmars pH-undersökning. 14 dagar efter utsättning av omeprazol utfördes en andra gastroskopiundersökning och därefter två stycken 24-timmars pH-mätningar, en utan och en efter ranitidinbehandling. Blodprover togs på fastande mage för bestämning av histamin, gastrin, CgA och *H. pylori* anti-kroppar innan behandlingen påbörjades, 45 dagar in på behandlingen och 14 dagar efter utsättningen av omeprazol, figur 15.



**Figur 15.** Design av studie 8

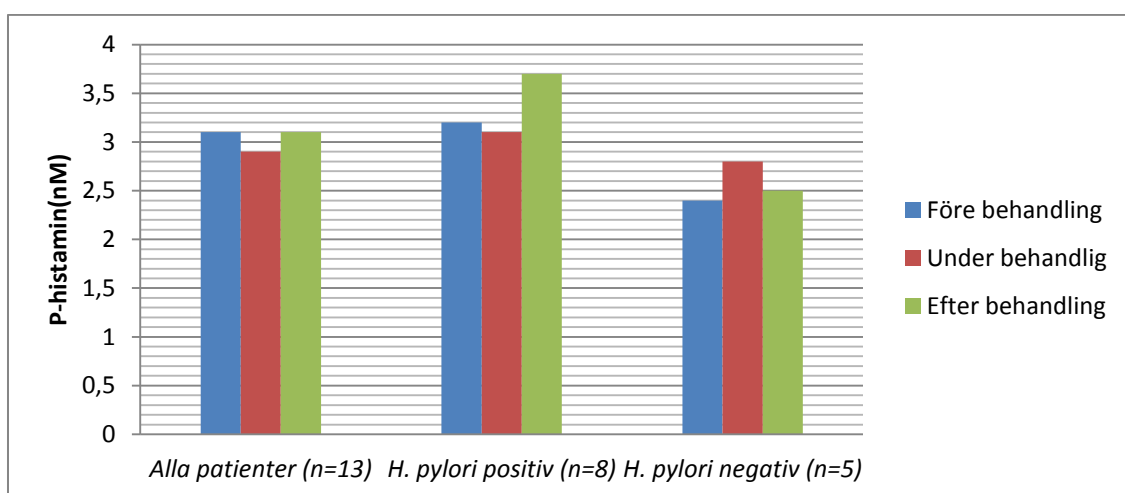
S-gastrin nivåerna hos patienterna (n=13) innan behandling var 9,0 pM (5-18). Under behandling ökade dessa till 39,0 pM (6,0-61,0) men sjönk efter behandling till 8,0 (5,0-27,0). Av dessa 13 patienter var åtta personer *H. pylori*-negativa. Deras s-gastrinvärden var 7,0 pM (5,0-18,0), under behandlingen var värdena 17,0 pM (6,0-40,0) och efter behandlingen 7,5 pM (5,0-13,0). Patienter som var *H. pylori*-positiva (n=5) hade före

behandlingen ett s-gastrinvärde på 11,0 pM (9,0–16,0), under behandlingen 45,0 pM (31,0–61,0) och efter behandlingen 17,0 pM (7,0–27,0), figur 16.



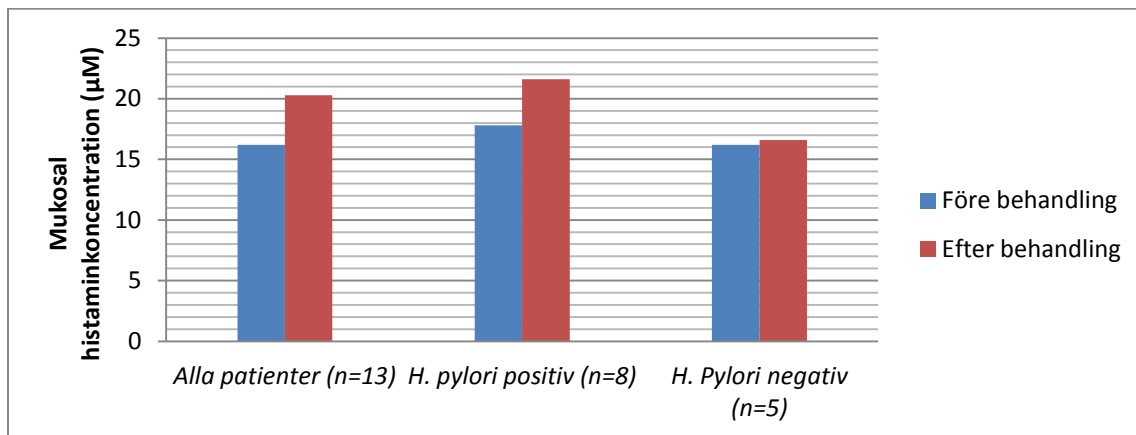
**Figur 16.** Koncentration av serum gastrin (pM) nivåer hos patienter i studie 8.

Plasma(p)-histaminnivåerna hos patienterna (n=13) var 3,1 nM (1,3–7,3) före behandlingen, under behandlingen sjönk de till 2,9 nM (1,8–14,0) och efter behandlingen ökade de igen till 3,1 nM (1,6–7,9). P-histaminvärdena hos försökspersonerna som var *H. pylori*-negativa var före behandlingen 3,2 nM (1,3–7,3), under behandlingen 3,1 nM (1,9–14,0) och efter 3,7 nM (1,6–7,8,0). Patienter som var *H. pylori*-positiva hade före behandlingen ett p-histaminvärde på 2,4 nM (1,4–6,1), under behandlingen 2,8 nM (1,8–6,2) och efter behandlingen 2,5 pM (1,5–7,9), figur18.



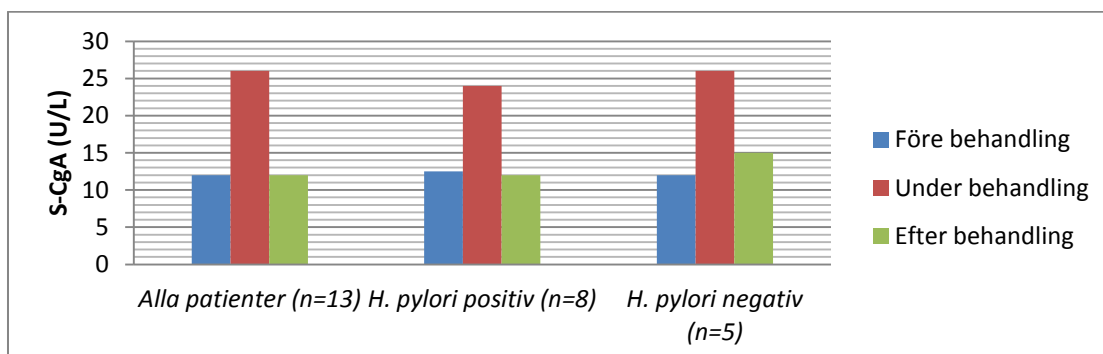
**Figur 18.** Koncentration i nM av plasma histaminnivåerna hos patienterna i studie 8.

De mucosala histaminnivåerna hos patienterna var 16,2  $\mu\text{M}$  (6,2-32,0) före behandlingen och efter behandlingen 20,3  $\mu\text{M}$  (10,6-34,2). *H. pylori*-negativa gruppens mucosala histaminvärden var före behandlingen 17,8  $\mu\text{M}$  (12,0-32,0) och efter behandlingen 21,6  $\mu\text{M}$  (10,6-34,2). Patienter som var *H. pylori*-positiva hade före behandlingen ett mucosalt histaminvärde på 16,2  $\mu\text{M}$  (6,2–20,9) och efter behandlingen 16,6  $\mu\text{M}$  (11,6-28,4), figur 19.



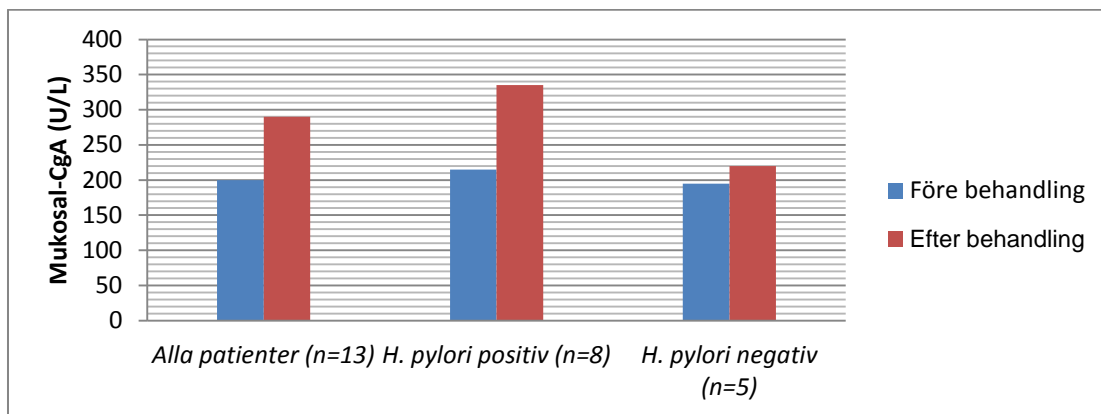
**Figur 19.** Mucosal Histamin koncentration ( $\mu\text{M}$ ).

S-CgA-nivåerna hos alla patienterna var 12,0 U/L (7,0–18,0) före behandlingen, 26,0 U/L (12,0-86,0) under behandlingen och 12,0 U/L (7,0–27,0) efter behandlingen. *H. pylori*-negativa gruppens s-CgA-nivåer var före behandlingen 12,5 U/L (7,0–17,0), under behandlingen 24,0 U/L (12,0-86,0) och efter behandlingen 12,0 U/L (9,0–17,0). Patienter som var *H. pylori*-positiva hade före behandlingen ett s-CgA på 12,0 U/L (7,0–18,0), under behandlingen 26,0 U/L (13,0-29,0) och efter behandlingen 15,0 U/L (7,0–27,0), figur 20.



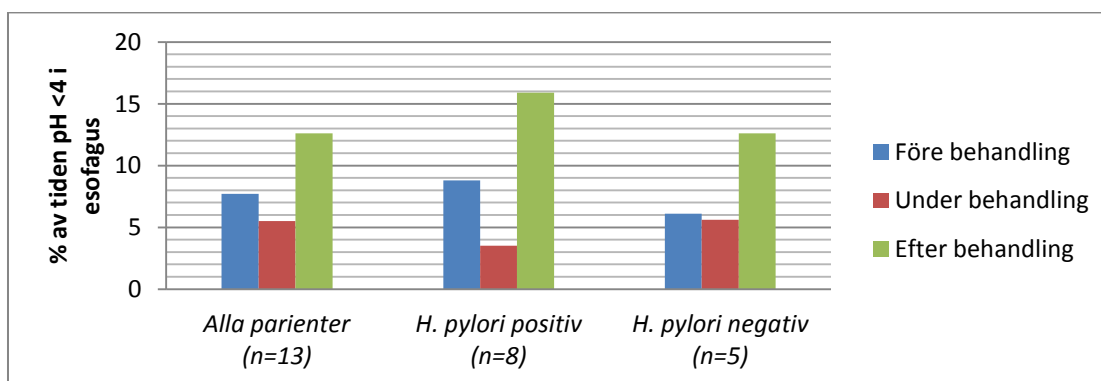
**Figur 20.** Serum CgA koncentration (U/L) hos patienterna i studie 9.

Mukosal-CgA-nivåerna hos alla patienter var 200 U/L (90-432) före behandlingen. Efter behandlingen ökade värdet till 290 U/L (59-432). *H. pylori*-negativagruppens mukosal-CgA-nivåer var 215 U/L (128-432) och efter behandlingen 335 U/L (59-432). Patienter, som var *H. pylori*-positiva, hade före behandlingen en mukosal-CgA-nivå på 195 U/L (90-220) och efter behandlingen 220 U/L (155-432), figur 21.



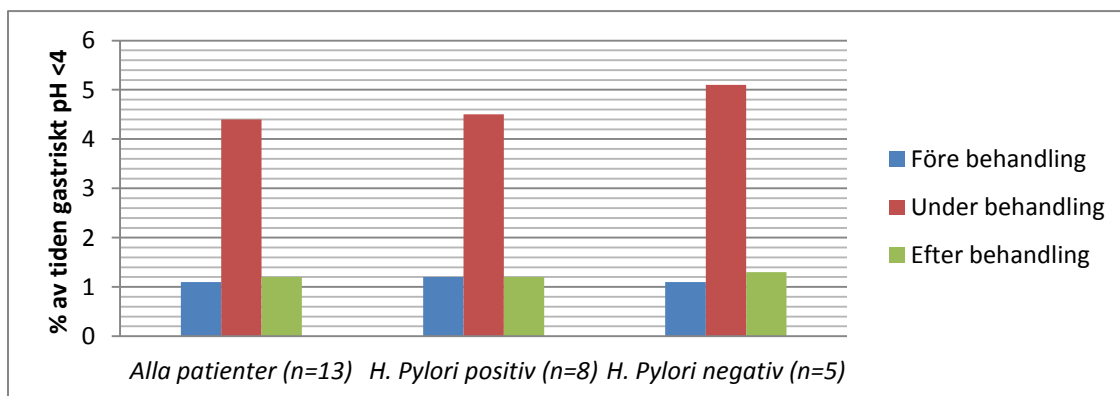
**Figur 21.** Mukosal-CgA koncentration (U/L) hos patienterna i studie 9.

I 24-timmars mätningarna av esofagialt och intragastralt pH räknade man ut medianen av tiden i procent då pH var lägre än 4. För alla patienter (n=13) var esofagial-pH lägre än 4 före behandling 7,7 % (3,1–55,7) av tiden. Under behandlingen var pH-värdet lägre än 4, 5,5 % (0,0-17,8) av tiden och efter behandling var det 12,6% (2,4–46,0). *H. pylori*-negativa patienter hade före behandlingen 8,8 % (3,1–5,7) av tiden pH-värde lägre än 4, under behandlingen 3,5 % (0,0-12,8) av tiden och efter behandlingen 15,9% (4,6–46,0) av tiden. *H. pylori*-positiva hade före behandlingen 6,1 % (4,4–31,5) av tiden pH-värde lägre än 4, under tiden 5,6 % (0,9-17,8) av tiden och efter behandlingen 12,6% (2,4–32,5) av tiden, figur 22.



**Figur 22.** Andelen tid i procent som pH värdet var under 4 i patienternas esofagus

För alla patienter (n=13) var gastriskt pH < 4 före behandling 1,1 % (0,7-1,8) av tiden, under behandlingen var pH < 4, 4,8 % (3,2–6,5) av tiden och efter behandling 1,2 % (0,8-1,7) av tiden. *H. pylori*-negativa patienter hade pH < 4 före behandlingen ett värde på 1,2 % (0,7-1,8) av tiden, under behandlingen 4,5 % (3,2–6,5) av tiden och efter behandlingen 1,2 % (0,8-1,4) av tiden. *H. pylori*-positiva hade före behandlingen ett värde på 1,1 % (0,9-1,5) av tiden, under behandlingen 5,1 % (4,5–5,9) av tiden och efter behandlingen 1,3 % (1,1–1,7) av tiden, figur 23.



**Figur 23.** Andelen tid i procent som gastriskt pH < 4 i hos patienterna.

## DISKUSSION

Syftet med uppsatsen var att lyfta fram problem som kan förekomma vid utsättning av protonpumpshämmare hos patienter som har behandlas med dessa preparat under lång tid. Utifrån de studier som refereras i detta arbete framkom det att mellan 14-27 % av alla patienter, som behandlats med PPI-preparat, lyckades avsluta behandlingen.

I studierna framkom det att de patienter som trappade ner PPI-dosen före avslutad behandling och de patienter som intog lägre doser hade större sannolikhet att lyckas med att avsluta behandlingen [7,13]. En annan viktig faktor för lyckad utsättning var att patienterna inte led av GERD. I figur 7 kunde det visas att av 21 patienter som inte led av GERD lyckades tio avsluta behandlingen efter att ha använt PPI regelbundet under längre tid än åtta veckor. Detta innebär att nästan varannan person (48 %) lyckades avsluta behandlingen. Av de patienter som led av GERD lyckades 16 av 75 avsluta behandlingen, vilket innebär att bara var femte person (21 %) klarade av att avsluta behandlingen [7].

I en av studierna undersöktes 10 371 patienter, vilka rekryterats via Department of Veterans Affairs [21]. 2 749 (27 %) av dessa avslutade behandlingen innan de skrevs ut 180 dagar senare. Det var störst sannolikhet att avsluta PPI-behandlingen om det skedde under första månaden och dessutom var patienternas hälsotillstånd avgörande för utsättningen. De patienter, som konsumerade mer än sex mediciner och som led av *diabetes mellitus*, KOL och/eller högt blodtryck, klarade i mindre utsträckning att sätta ut behandlingen med PPI-preparat.

Gastrin är den viktigaste regulatoren av magsyrasekretionen hos människan [10,22,23]. Gastrin sekreteras från endokrina G-celler i samband med proteinrik måltig i magsäckens antrumdel och duodeum och sekretionen inhiberas av magsyran HCl. ECL-cellers frisättning av histamin stimuleras av en ökad gastrinnivå, som i sin tur stimulerar H<sub>2</sub>-receptorer på parietalceller, vilket leder till ökad syrasekretion. I figurerna 10 och 16 redovisas en ökning i gastrinvärdena under behandling med PPI preparat. Minskad magsyra leder till hypergastrinemia, som i sin tur leder till en ökad histaminfrisättning [22]. Hypergastrinemi orsakad av långtidsanvändning av vanliga PPI-doser har visat sig öka syrasekretionskapaciteten hos människa, förmodligen genom tillväxt av ECL-celler [7]. Förökningen reflekteras av en ökning av p-CgA. [13]. Detta leder till en ökad kapacitet för



frisättning av histamin. Efter bara åtta veckors PPI-användning av friska individer, visade det sig att p-CgA- nivåerna var 147,3 pmol/L, vilket är högre än den nivå som anses normal (under 130pmol/L) [8]. Fyra veckor efter utsättningen var p-CgA-nivåerna fortfarande högre hos PPI-gruppen än placebogrupper. Efter sex månaders behandling med lansoprazole konstaterades att patienter, som konsumerade högre doser av läkemedlet, uppvisade högre halter av p-CgA [22]. En intressant observation är att CgA-nivåerna efter PPI-behandling ökar till dubbelt så högt värde jämfört med värdena före behandling [6,8,22]. Det har visats att 26 veckor efter avslutad behandling av PPI-preparat så minskar antalet ECL- celler med 60 % [7], vilket betyder att ECL-cellsförökning är reversibel, och att i takt med att CgA-nivåerna återgår till det normala kommer även ECL- cellerna att minska i antal. Mindre histamin kommer att frisättas då gastrinkoncentrationen ökar i samband med proteinrika måltider.

Resultatet visar att gastrinvärdena ökar mätbart under tiden patienterna konsumerar PPI och minskar inom några veckor efter avslutad behandling till ursprungsnivån [6,8,13,22]. Detta kan förklaras genom att gastrinsekretionen inhiberas då HCl-koncentrationen ökar.

När friska individer, som inte lider av syrelaterade sjukdomar, påbörjar behandling med PPI-preparat, kan man påvisa att efter bara åtta veckors användning rapporterade 26 patienter av 59 (44 %) symptom som halsbränna, sura uppstötningar eller magkatarr [8]. Tittar man på kontrollgruppen var det bara nio av 59 (15 %) patienter som rapporterade symptom. Liknande resultat visades i ett annat försök efter utsättning av PPI-preparat hos patienter som tidigare inte hade dyspeptiska symptom [6]. Där visade det sig att första veckan efter utsättning hade elva av 25 (44%) upplevt symptomen. Detta ska jämföras med placebogrupper där endast två av 23 (9 %) upplevde symptom.

En tydlig ökning i den procentuella andelen av tiden under ett dygn som pH var lägre än 4 kan ses i figur 22 hos patienter som undersöktes med en 24-timmars esofagial pH-mätning [22]. Hos de 13 patienter som deltog i undersökningen var basvärdet, alltså den tid som pH <4 i esofagus, 1,8 h (7,7 % av 24 timmar). När patienterna hade behandlats med Omeprazol 40 mg/ dag i 45 dagar minskade värdet till 1,1 h (4,5% av 24h) då pH var < 4. 14 dagar efter avslutad behandling ökade tiden som pH var < 4 till 3,0h (12,6% av 24 timmar). Detta kan vara en förklaring till varför nästan varannan person upplever dyspeptiska symptom efter PPI behandling i de två studierna som utfördes på friska personer.

För att besvara frågeställningen valdes ett kvantitativt angreppssätt och val av litteraturstudie. En empirisk studie för denna frågeställning kräver mer tid, med tanke på att uppföljningen efter att avslutad behandling av PPI-preparat bör göras efter längre tid än tio veckor.

Nackdelen med vald metod var att det inte fanns så mycket forskning kring just hur många som lyckas sluta använda PPI-preparat efter långtidsbehandling, vilket resulterade i att alla artiklar som granskades ingick i studien trots att antalet personer som undersöktes var få i vissa studier.

Att kritiskt granska artiklarna tog längre tid än planerat. Detta resulterade i tidsbrist, vilket hade till följd att inga fler sökningar på andra artiklar gjordes. Tidsbrist medförde även att inga referenser till Reviewartiklar granskades. Om fler artiklar hade granskats kanske resultatet hade blivit annorlunda och en säkrare slutsats hade kunnat dragas. Trots detta anser jag att man kan se svårigheten i utsättning av PPI-preparat, då alla artiklar som trots allt granskades, påvisade problematiken.

En brist i studien kan vara att studiesökningen endast utfördes i PubMed och inte i flera databaser. Men man kan konstatera att PubMed är en omfattande databas och sökningarna gav relevanta artiklar för studiens syfte. De artiklar som var Review användes inte i resultatdelen, men var användbara som bakgrundsfakta då mekanismen skulle beskrivas.

## **SLUTSATS**

Av de patienter som behandlats under lång tid för syrelaterade symptom med PPI-preparat klarade 14-27 % att avsluta behandlingen utan att utveckla symptom. Resultaten tyder på att det är lättare att avsluta behandlingen för dem som behandlades med lägre doser och för de patienter som trappade ner dosen innan utsättning. Av de individer som varken led av magsår eller gastroesofageal refluxsjukdom, utvecklade nästan varannan person dyspeptiska symptom såsom halsbränna, sura uppstötningar och magkatarr efter fyra till åtta veckors daglig användning av PPI-preparat.

## REFERENSER

- [1] Howden CW, Kahrilas PJ. "Editorial: just how "difficult" is it to withdraw PPI treatment?" Division of Gastroenterology, North-western University Feinberg School of Medicine, 676 N. St. Clair Street, Suite 1400, Chicago, IL 60611-2951, USA. Am J Gastroenterol. 2010 Jul;105(7):1538-40
- [2] Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. "Safety of the long-term use of proton pump inhibitors." World J Gastroenterol. 2010 May 21;16(19):2323-30.
- [3] Teixeira MZ" *Rebound acid hypersecretion after withdrawal of gastric acid suppressing drugs: new evidence of similitude.*" Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil Homeopathy. 2011 Jul;100(3):148-56.
- [4] (2012-03-13) Socialstyrelsen [Online]: <http://192.137.163.49/sdb/lak/val.aspx>
- [5] T. Renberg (2012-03-15). Apotekens Service AB [Online].
- [6] Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E." *Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial.*" Department of Internal Medicine, Section of Gastroenterology, Sahlgrenska University Hospital, Richertsgatan 18, Göteborg 412 60, Sweden. Am J Gastroenterol. 2010 Jul;105(7):1531-7.
- [7] Björnsson E, Abrahamsson H, "Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial" Department of Internal Medicine, Section of Gastroenterology and Hepatology, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden. Aliment Pharmacol Ther. 2006 Sep 15;24(6):945-54.
- [8] Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P." *Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy.*" Department

- of Medical Gastroenterology, Køge University Hospital, Copenhagen University, Copenhagen, Denmark. *Gastroenterology*. 2009 Jul;137(1):80-7, 87.e1.
- [9] Fossmark R, Johnsen G, Johanessen E, Waldum HL." *Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion.*" Department of Cancer Research and Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Jan 15;21(2):149-54
- [10] Lerotić I, Baršić N, Stojšavljević S, Duvnjak M." *Acid inhibition and the acid rebound effect.*" Department of Gastroenterology and Hepatology, Sestre milosrdnice University Hospital, Zagreb, Croatia *Dig Dis*. 2011;29(5):482-6. Epub 2011 Nov 16.
- [11] Gillen D, McColl KE." *Problems associated with the clinical use of proton pump inhibitors.*" Source Department of Medicine and Therapeutics, The University of Glasgow, Glasgow G12 8QQ, Scotland *Pharmacol Toxicol*. 2001 Dec;89(6):281-6.
- [12] Widmaier, E. P., Raff, H & Strang, K. T., *Vander's Human Physiology, The Mechanisms of Body Function*. McGrawHill Publishing Company. New York. Edition 12, 2010, chap. 15
- [13] Juul-Hansen P, Rydning A." *Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease. Is rebound hypersecretion of acid a problem?*" Rasta Medical Centre, Lørenskog, Norway. *Scand J Gastroenterol*. 2011 Apr;46(4):398-405.
- [14] Docent Bo Kollberg (2012-04-14) Internetmedicin [online]. <http://www.internetmedicin.se>
- [15] Jay. W. Marks. MD (2012-04-14) Medicinnet [online]. <http://www.medicinenet.com>
- [16] (2012-04-15) Läkemedelsboken2011-2012 [online]. <http://www.lakemedelsverket.se>
- [17] A. Claesson & B. Danielsson *Läkemedelskemi*. Apotekarsocieteten. Edition 3, 2005, chap 24

- [18] Rang H. P. & Dale M.M. *Rang and Dale's pharmacology*. Churchill Livingstone. Edition 6, 2007, chap 25
- [19] (2012-04-14) FASS [online]. <http://www.fass.se>
- [20] Reimer C, Bytzer P. "Discontinuation of long-term proton pump inhibitor therapy in primary care patients: a randomized placebo-controlled trial in patients with symptom relapse." Department of Medical Gastroenterology, Køge Hospital, Copenhagen University, Køge, Denmark. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Oct; 22(10):1182-8.
- [21] Linsky A, Hermos JA, Lawler EV, Rudolph JL. "Proton pump inhibitor discontinuation in long-term care." Section of General Internal Medicine, Department of Medicine, School of Medicine, Boston University, Boston, Massachusetts 85004, USA. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Sep; 59(9):1658-64.
- [22] Qvigstad G, Arnestad JS, Brenna E, Waldum HL. "Treatment with proton pump inhibitors induces tolerance to histamine-2 receptor antagonists in *Helicobacter pylori*-negative patients." Norwegian University of Science and Technology, Faculty of Medicine, Dept. of Medicine, University Hospital of Trondheim. *Scand J Gastroenterol*. 1998 Dec;33(12):1244-8.
- [23] Niv Y. "Gradual cessation of proton pump inhibitor (PPI) treatment may prevent rebound acid secretion, measured by the alkaline tide method, in dyspepsia and reflux patients." Department of Gastroenterology, Rabin Medical Center, Tel Aviv University, 39 Jabotinski Street, Petach Tikva 49100, Israel. *Med Hypotheses*. 2011 Sep;77(3):451-2.

## APPENDIX I

*Tabell I:1 Apotekens service AB Försäljning av protonpumpshämmare 2011 03 15*

	AUP exkl moms	DDD	DDD / TIND
Egenvård	101 570 631	26 613 573	7,74
Vanlig förskrivning	270 295 070	154 258 069	44,89
Slutenvård	32 659 568	4 801 844	1,40
Öppenvård – rekvisition	427 548	118 837	0,03
Förskrivning - dos hel förpackning	5 714 000	1 330 287	0,39
Förskrivning – dosdispensering	31 310 266	18 749 749	5,46
	<b>441 977 082</b>	<b>205 872 359</b>	<b>59,91</b>

*Tabell I:2. Apotekens service AB Termförklaringar och rapportinformation*

Rapportens omfattning
Denna rapport innehåller försäljningsuppgifter från registrerade öppenvårdsapotek. Rapporten avser försäljning av protonpumpshämmare (ATC-kod A02BC)

Termer	Förklaringar
<b>ATC-kod</b>	En beteckning som ges till läkemedelsprodukter utifrån vilket organsystem de huvudsakligen är avsedda att behandla, de huvudsakliga farmakologiska principerna, den terapeutiska användningen av produkten samt den kemiska strukturen. Beteckningen används för att klassificera läkemedel i ett sökbart system. ATC-koder sätts av WHO Collaborating Center for Drug statistics Methodology ( <a href="http://www.whocc.no">www.whocc.no</a> ). ATC-koder kan anges på olika nivåer för att ange olika stora grupper av produkter. Ett exempel på en fullständig ATC-kod är A10BA02, som motsvarar substansen metformin.
<b>AUP exkl moms</b>	Apotekets utförsäljningspris i kronor. För läkemedel förskrivna på recept är AUP summan av förmånen, egenavgiften och merkostnad. Eventuell moms är exkluderad. Antal definierade dygnsdoser. Detta måttetal beräknas utifrån den faktiska expedierade mängden läkemedel och den definierade dygnsdosen som är en teknisk jämförelseenhet (dvs inte en doseringsrekommendation) fastställd av WHO Collaborating Center for Drug statistics Methodology ( <a href="http://www.whocc.no">www.whocc.no</a> ) .
<b>DDD</b>	Vissa läkemedel saknar DDD i WHO:s förteckning t ex för cytostatika, salvor och krämer. Antal definierade dygnsdoser per 1000 invånare och dag. Antalet dagar utgår ifrån det faktiska antalet dagar i respektive månad. Ingen hänsyn tas till skottår. Detta måttetal ger en grov uppskattning av antalet potentiella användare av ett läkemedel, räknat per 1000 invånare.
<b>DDD / TIND</b>	

*Tabell I:3 Socialstyrelsens statistikdatabas 2012-03-12*

<b>Socialstyrelsens statistikdatabas 2012-03-12</b>			
År 2011			
Summa av Antal patienter			
<b>ATC-kod</b>	<b>Kvinnor</b>	<b>Män</b>	<b>Båda könen</b>
A02BC01 Omeprazol	422968	564 009	704747
A02BC02 Pantoprazol	15820	23 227	27429
A02BC03 Lansoprazol	15943	23 649	27751
A02BC04 Rabeprazol	152	267	286
A02BC05 Esomeprazol	40125	60 565	70399
A02BC Protonpumpshämmare	470559	319688	790247
År 2011			
Summa av Antal DDD			
<b>ATC-kod</b>	<b>Kvinnor</b>	<b>Män</b>	<b>Båda könen</b>
A02BC01 Omeprazol	88163651	61763031	149926683
A02BC02 Pantoprazol	2393476	1886175	4279652
A02BC03 Lansoprazol	3106817	2472143	5578960
A02BC04 Rabeprazol	18658	18420	37079
A02BC05 Esomeprazol	7706002	6221913	13927915
A02BC Protonpumpshämmare	101388606	72361684	173750291
år 2006			
suman av antal patienter			
<b>ATC-kod</b>	<b>Kvinnor</b>	<b>Män</b>	<b>Båda könen</b>
A02BC01 Omeprazol	278009	186508	464517
A02BC02 Pantoprazol	23830	16566	40396
A02BC03 Lansoprazol	55087	39091	94178
A02BC04 Rabeprazol	2593	2023	4616
A02BC05 Esomeprazol	56908	43933	100841
A02BC Protonpumpshämmare	372447	259415	631862
År 2006			
Summa av Antal DDD			
<b>ATC-kod</b>	<b>Kvinnor</b>	<b>Män</b>	<b>Båda könen</b>
A02BC01 Omeprazol	43966056	31314769	75280826
A02BC02 Pantoprazol	2706350	2062536	4768887
A02BC03 Lansoprazol	8582095	6607191	15189286
A02BC04 Rabeprazol	319228	263974	583203
A02BC05 Esomeprazol	8503974	7062718	15566693
A02BC Protonpumpshämmare	64077705	47311191	111388896

Kalmar Växjö

391 82 Kalmar  
Tel 0480-446200  
info.nv@lnu.se  
Lnu.se

