

BUDSKABER

Protonpumpehæmmere (PPI) – Anvend som udgangspunkt ikke PPI til langtidsbehandling

Forbruget af PPI har været stigende til og med 2017, hvorefter det har ligget uændret. PPI bruges ofte i høje doser, 30-40 mg dagligt, og som længerevarende behandling.

Ved opstart af behandling bør PPI bruges i 1-8 uger, afhængigt af indikationen. Ved tilbagevendende non-erosiv refluxsygdom, bør PPI bruges som symptomstyret behandling. Efter opheling bruges PPI i lave doser.

- Brug som udgangspunkt ikke PPI i mere end 1-8 uger.
- Brug ikke PPI »pn« (da effekt først indtræder gradvist efter 1-4 døgn). Anvend i stedet korte kure (symptomstyret behandling), hvor PPI tages dagligt indtil opnået symptomfrihed i 24 timer.
- Dosis til symptomstyret behandling er lavest effektive dosis (fx pantoprazol 20-40 mg).
- Vedligeholdelsesbehandling kan være indiceret ved fx svær reflux øsofagitis og ved langvarig behandling med NSAID/ASA hos patienter med øget risiko for GI-blødning. Dosis ved reflux øsofagitis er lavest effektive og ved NSAID/ASA oftest halvdelen af standarddosis (fx pantoprazol 20 mg).
- Ved langvarig brug kan ses bivirkninger i form af infektioner, malabsorption og frakturer.
- Ved brat seponering efter langvarigt brug (≥ 8 uger) kan nogle opleve genopblussen af de oprindelige symptomer (rebound-fænomen). Disse varer typisk 4-5 dage, men kan vare flere uger. Risikoen kan nedsættes ved udtrapning over 4 uger, evt. i kombination med antacida efter behov.
- Vær opmærksom på interaktioner, især med lægemidler omsat via CYP2C19 (fx clopidogrel). Ved indikation for PPI under behandling med clopidogrel anbefales pantoprazol eller lansoprazol.

Rent praktisk

- Ved seponering efter ≥ 8 ugers behandling kan der opstå rebound-fænomen. For at undgå dette kan dosis halveres (eller gives hver anden dag) i 4 uger. Derefter seponeres helt - eventuelt ved yderligere nedtrapning over 4 uger. Ved behov kan der i denne periode understøttes med antacida.
- Alle PPI er ligeværdige og har størst effekt ved indtagelse fastende.



UDDYBENDE INFORMATION

PRÆPARATER:

Oversigt over tilskudsberettede PPI-præparater, inkl. ækvivalente doser (fra de respektive produktresuméer):

	Symptomstyret	Lav dosis	Standarddosis	Eradikationsbehandling
Omeprazol	10-20 mg	10 mg*	20 mg	20 mg x 2
Lansoprazol	15-30 mg	15 mg	30 mg	30 mg x 2
Esomeprazol	20 mg	20 mg	20-40 mg	20 mg x 2
Pantoprazol	20-40 mg	20 mg	40 mg	40 mg x 2

*Ved fast NSAID anbefales 20 mg omeprazol

Virkningsmekanisme:

Protonpump hæmmere virker ved irreversibelt at hæmme parietalcellernes protonpumpe, hvorved syresekretionen hæmmes, indtil nye pumper er dannet, hvilket tager 24-48 timer. Hæmningen er dosisafhængig og udgør 80-95 % af den daglige syreproduktion ved brug af de anbefalede doser. Højere doser har kun sjældent yderligere effekt. Effekten er størst, hvis medicinen tages fastende, hvorfor den bør indtages før dagens første måltid [1-3].

Indikationer:

Indikationerne for PPI-behandling omfatter mavesår (behandling og forebyggelse af tilbagefald), refluxøsofagitis, Helicobacter pylori-eradikation, symptomatisk reflux, Zollinger-Ellisons syndrom og profylakse hos patienter i NSAID/ASA-behandling med mavesyrerelaterede problemer og risiko for udvikling af ulcus [4].

Dosering og praktisk omkring behandlingen:

En typisk ophelende/initial behandling ved ulcus og reflux varer 1-4 uger, afhængigt af indikation.

Behandlingen opstartes i standarddosis, og kan gentages ved utilstrækkelig effekt (svær øsofagitis kræver 8 ugers behandling). Ved utilstrækkelig effekt kan standarddosis 2 gange dagligt forsøges (dog svag evidens). Yderligere dosisøgning eller præparatskift inden for gruppen har sjældent effekt, og ved manglende effekt bør indikationen genovervejes [6,13,14,15,16].

Kun få patienter har behov for langvarig behandling. Det drejer sig primært om patienter med svær erosiv refluxsygdom (grad C og D) og patienter i langvarig behandling med medicin, som kan forårsage ulcus, f.eks. NSAID/ASA.

Hos disse patientgrupper kan PPI-behandling reducere risikoen for uønskede komplikationer betydeligt [4,15]. Vedligeholdelsesdosis hos patienter med øsofagitis er lavest effektive dosis, der kontrollerer symptomerne, mens dosis ved NSAID/ASA typisk er halvdelen af standarddosis [6,13,14,15,16].

P.n.-brug er ikke rationelt, dels fordi fuld effekt først opnås efter flere dages behandling, og effekten af lægemidlerne er langvarig. Det er vist, at kun omkring 30 % af patienter med refluxgener fik fuldstændig lindring efter første PPI-dosis og at størstedelen af patienter med denne tilstand ikke opnår tilstrækkelig lindring efter 1-2 dages behandling [3,4].

Symptomstyret behandling er et godt alternativ til langvarig behandling hos patienter med non- eller mild erosiv refluxsygdom (grad A og B). Ved symptomstyret behandling instrueres patienten i at tage PPI dagligt indtil symptomfrihed i 24 timer. Symptomstyret behandling gives i lavest effektive dosis. Anvendes dette behandlingsprincip kan medicinforbruget reduceres til en tredjedel [5,15,16].

Ved behandling >8 uger er der efter seponering beskrevet rebound-fænomen i form af syrerelaterede symptomer. Symptomerne opstår typisk en uge efter ophør og varer i gennemsnit 4-5 dage, men kan vare i flere uger. For at nedsætte risikoen for rebound symptomer kan PPI aftrappes over 4 uger og suppleres med antacida ved behov. Symptomerne kan fejltolkes som et fortsat behov for PPI-behandling og fastholde patienterne i langvarig behandling. Recidiv af symptomer > 4 uger efter ophør med PPI skyldes mest sandsynligt den underliggende refluxsygdom [13,17].



Mulige bivirkninger ved langtidsbrug:

En række tilstande (bl.a. B12 mangel, hypomagnesiæmi, Clostridium difficile infektion, pneumoni, frakturer og nyreskade) er blevet associeret til brug af PPI i observationelle studier. Evidensen er dog sparsom og inkonkklusiv, og kausaliteten er usikker. Risikoen for langtidsbivirkninger er dog lav. Så længe der er god indikation for PPI, vil behandlingsfordelene opveje den potentielle risiko for bivirkninger [13,15,18,19].

Farmakokinetik og interaktioner:

Alle PPI-præparater har potentialet til at interagere med lægemidler, som er afhængige af pH i ventriklen for optagelse og/eller effekt, fx hæmmer PPI effekten af itraconazol (fx Sporanox).

Alle PPI-præparater hæmmer det hepatiske enzym CYP2C19 (pantoprazol og lansoprazol kun i mindre grad). Dette er klinisk vigtigt, hvis patienten behandles med clopidogrel samtidigt med PPI, fordi PPI kan hæmme omdannelsen af clopidogrel til dens aktive metabolit og derved reducere effekten af clopidogrel. Som forholdsregel frarådes kombination af clopidogrel og omeprazol/esomeprazol. Pantoprazol og lansoprazol påvirker i mindre grad effekten af clopidogrel, og bør derfor foretrækkes ved samtidig behandling med clopidogrel [10,11].

Forbrug og priser:

Det totale forbrug af PPI-præparater (i DDD) i Region Midtjylland var stigende til og med 2017, og har siden været uændret. Det gennemsnitlige mængdeforbrug af PPI pr. person toppede i 2017 og er 2018 faldet en smule. Dette afspejler en tendens til at anvende lavere doser og/eller kortere behandlingstid. I 2018 købte hver bruger i gennemsnit 219 DDD per år. 1 DDD for PPI svarer til standarddosis (dvs. 30-40 mg), hvilket indikerer, at der er en del langtidsbrugere [9,12].

Der er ikke tilskud til rabeprazol, men generelt tilskud til de øvrige PPI-præparater [8].



Dokumentet er udarbejdet af repræsentanter fra Klinisk Farmakologisk Afdeling, AUH, farmaceuter fra Medicinteamet og praktiserende læger.

Det faglige indhold er godkendt i de relevante specialister-grupper og Den Regionale Lægemiddelkomité

REFERENCER

- [1] Brøsen K, Simonsen U, Kampmann JP, Thirstrup S (eds). Basal og klinisk farmakologi 5. udg. FADL's Forlag; 2014: 248-9
- [2] Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011: 969-71
- [3] Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. UpToDate (citeret 20/12-2019) <http://www.uptodate.com/uptodate/index.do>
- [4] Behandling med protonpump hæmmere – forbrugs- mønstre, indikationer og behandlingsvarighed. Rationel Farmakoterapi 11, 2015. Institut for Rationel Farmakoterapi. www.irf.dk
- [5] Gastro-øsofageal refluks sygdom. www.pro.medicin.dk (citeret 20/12-2019)
- [6] Syrepump hæmmere. www.pro.medicin.dk (citeret 20/12-2019)
- [8] Medicinpriser.dk
- [9] Medstat.dk (citeret 20/12-2019)
- [10] Interaktionsdatabasen.dk (citeret 20/12-2019)
- [11] Clopidogrel. Produktresumé. dk (citeret 20/12-2019)
- [12] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD Index 2020 (citeret 20/12-2019)
- [13] Dansk selskab for gastroenterologi og hepatologi guidelines: Gastroøsofageal refluks sygdom: Diagnostik og behandling (okt 2018).
- [14] Pantoprazol, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol. Produktresumé.dk (citeret 30/9 2019)
- [15] DSAM guideline. Dyspepsi. Udredning og behandling af voksne med symptomer fra øvre mave-tarm-kanal. 2009
- [16] Gastro-øsofageal refluks sygdom. Pro.medicin.dk. Maj 2019.
- [17] Keung C. The management of gastro-oesophageal reflux disease. Aust Prescr. 2016 feb; 39(1):6-10
- [18] Daniel E. Freedberg et al. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice from the American Gastroenterological Association. AGA CLINICAL PRACTICE UPDATE: EXPERT REVIEWS. Gastroenterology 2017; 152:706-715
- [19] Yoshikazu K et al. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. J. Neurogastroenterol Motil 2018; 24:1820-196.



INSPIRATION

Protonpump hæmmere (PPI) – Anvend som udgangspunkt ikke PPI til langtidsbehandling

Du kan få overblik over dine patienter i din praksis via journalsystemets statistikprogram (se vejledning).

Når du har overblik over dine patienter i denne gruppe, kan du ved at gennemgå disse finde de patienter, hvor behandlingen skal revurderes.

Mulige ideer til indkaldelse af patienter

- Via brev
- Via telefon
- I forbindelse med receptfornyelse
- I forbindelse med anden kontakt med patienten.

Overvejelser i forbindelse med konsultation

- Hvem har startet behandlingen og hvornår?
- Vurder effekt og fortsat indikation
- Vurder evt. bivirkninger
- Læg plan for eventuel fortsat behandling og opfølgning, herunder seponering eller medicinomlægning. Hvis der anvendes opstartsdosis, nedsæt til vedligeholdelsesdosis og overvej derefter gradvis seponering.

Ved gennemførte konsultationer afregnes efter gældende regler.