

Per Norlén, dr med vet, leg läkare (*per.norlen@skane.se*)

Ellen Vinge, docent, tf överläkare, verksamhetschef; båda vid farmakologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund

Protonpumpshämmare kan skapa kroniskt behov

II Under senare år har vi och andra läkare hört patienter beklaga sig över att de återfått dyspeptiska besvär en tid efter avslutad behandling med protonpumpshämmare (PPI). Man har oftast antagit att besvärerna berott på en återkomst av de dyspeptiska symtom som ursprungligen motiverade behandlingen och således återinsatt terapin. Fenomenet har emellertid även aktualiserat frågan om PPI kan ge upphov till »beroende« på grund av utsättningsdyspepsi.

Syrasekretionshämnings dilemma: hämning stimulerar

Som bakgrund bör man känna till den debatt som fördes kring protonpumpshämmaren omeprazol vid tiden för dess godkännande i Sverige (1988). Omeprazol hade visat sig ha trofiska effekter på råttans magslemhinna. Det framkom dock snart att detta var en direkt följd av den effektiva syrasekretionshämmningen. Förklaringen låg i att den intraventrikulära pH-stegring som följde av protonpumpshämningen ledde till en ökad gastrinfrisättning från G-cellerna i antrum [1]. Gastrin stimulerar ECL-cellerna att frisätta histamin, vilket sedan stimulerar parietalcellens saltsyrautsöndring via H₂-receptorer [2].

Vid kronisk hypergastrinemi stimuleras även tillväxt av magslemhinnan och, i synnerhet, av de celler som deltar i salt-syraregleringen (bl a ECL-celler och parietalceller) [1, 3-5]. Hypergastrinemi uppkommer vid alla tillstånd där saltsyrautsöndringen hämmas (atrofisk gastrit, behandling med PPI, H₂-blockerare m fl) eller när magsäckens pH höjs av andra orsaker (bl a antacidabehandling) och är alltså inte unikt för PPI. PPIs syrahämmande effekt överträffar dock alla andra läkemedels, och hypergastrinemin kan därför förväntas vara kraftfullare.

Av ovanstående resonemang följer att hämning av saltsyrasekretionen leder till hypergastrinemi, vilken med tiden leder till ökad syraproducerande förmåga (sannolikt beroende främst på ökad histaminfrisättning från ECL-cellerna [9]).

Vad händer då när man plötsligt avslutar syrahämmande mediciner? Intressant är att H₂-blockerarna kan ge upphov till en kortvarigt ökad saltsyrautsöndring efter avslutad behandling, rekylsekretion, »rebound secretion«, mest uttalad andra dagen efter utsättning [6-8]. Det faller sig därför naturligt att ställa frågan om »rebound secretion« kan ge upphov till dyspeptiska besvär.

I en prospektiv randomiserad studie testades denna hypotes genom att friska, asymtomatiska frivilliga erhöi en

SAMMANFATTAT

Kan protonpumpshämmare ge upphov till beroende på grund av utsättningsdyspepsi? Det har tidigare visats att långvarig behandling med H₂-antagonister leder till ökad saltsyrautsöndring och dyspepsi i samband med utsättning. Studier har nu tillkommit som stöder misstanken att motsvarande skulle inträffa efter behandling med protonpumpshämmare.

Artikeln ger en översikt över den dokumentation som finns tillgänglig. Slutsatsen är att behandling med protonpumpshämmare under längre tid än en månad sannolikt kan ge upphov till ett långvarigt »fysiskt beroende« på grund av ökad saltsyrautsöndring efter utsättning.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

åttaveckorskur med antingen 300 mg ranitidin/dag eller placebo. Två tredjedelar av de patienter som erhållit den syrareducerande behandlingen upplevde dyspeptiska besvär under de första dagarna efter behandlingens avbrott! Besvärerna var mest uttalade andra dagen efter seponering och varade i genomsnitt mellan en och tre dagar [10], vilket väl överensstämmer i tid med den period då saltsyraproduktionen är ökad.

Förekommer rebound secretion med PPI?

Med tanke på att både rebound secretion och den associerade dyspepsin anses vara en följd av långvarig syrasekretionshämmning (läs hypergastrinemi) är det förbryllande att en rad forskargrupper visat att rebound secretion inte uppkommer efter behandling med PPI [11-14]. Vid närmare granskning av dessa rapporter framkommer att man studerat korta behandlingsperioder (5-25 dagar) och/eller att man bedömt graden av saltsyraproduktion enbart under de första 2-7 dagarna efter behandlingsstopp.

Eftersom celltillväxten i magslemhinnan är en långsam process, där maximal proliferation troligen inte uppnås förrän

efter flera månader eller år [15], är behandlingstiderna som studerats alltför korta. Om man dessutom tar hänsyn till att PPI binder irreversibelt till protonpumpen och kan ge en sänkt saltsyraproduktion i upp emot en vecka efter seponering [16] är det uppenbart att en eventuell rebound secretion inte kan observeras dessförinnan. I de fall där syrasekretionen studerats inom en vecka efter utsättning kunde man de facto påvisa en minskad saltsyraproduktion [12, 13], vilket talar för kvarstående protonpumpshämning.

Waldum och medarbetare [17] tog fasta på detta och studerade saltsyrafrisättningen två veckor efter en tremånaderskur med PPI hos *H pylori*-negativa patienter. Man kunde då visa en 50-procentig ökning av saltsyraproduktionen jämfört med situationen innan behandlingen påbörjades. Gillen och medarbetare [18] kunde med liknande upplägg påvisa 82 procent ökning (medianvärde, spridning -41 procent till +1100 procent) 15 dagar efter en åttaveckorskur med PPI.

Hur länge varar rebound secretion?

Tyvärr saknas studier som visar hur länge den förhöjda saltsyraproduktionen kvarstår. Det finns dock ett publicerat abstrakt från år 2000, där man påvisat ökad saltsyraproduktion två månader efter avslutad PPI-kur [19]! Även studier på råttor antyder att det är länge: 70 dagar efter avslutad PPI-behandling var fortfarande den maximala syraproducerande förmågan förhöjd [1].

Som nämnts ovan finns det ett dokumenterat samband mellan rebound secretion och dyspepsi [10]. Däremot är det oklart hur stor risken är för att man skall utveckla dyspeptiska besvär efter långvarig behandling med protonpumpshämmare, och hur risken för detta är relaterad till behandlingsperiodens längd. På Läkaresällskapets riksstämma 2002 redovisade J Vieri och G Lindberg preliminära resultat från en svensk studie, där 36 friska frivilliga behandlats i två veckor med antingen 20 mg omeprazol eller placebo. Trots den korta behandlingstiden fann man en signifikant ökning av dyspeptiska besvär under perioden en till två veckor efter avslutad omeprazolbehandling. Fler liknande studier lär vara på väg.

I diskussion med kliniker har frågan väckts om det kan finnas en centralnervös komponent, dvs om PPI skulle ge en kick eller ett sug efter fortsatt medicinering. Vi har vid sökning i medicinska databaser och i det svenska biverkningsregistret inte funnit några belägg för detta.

Hur avslutar man PPI-behandling?

Eftersom det inte finns några säkra data som fastslår hur länge den ökade saltsyrafrisättningen kvarstår efter PPI-behandling (utom att det handlar om flera veckor eller månader [17-19]) är det svårt att ge några rekommendationer för hur utsättning skall gå till. För H_2 -blockerarna har det framförts att då perioden med dyspeptiska besvär efter seponering är kort (mellan en och tre dagar) bör det räcka att informera patienterna om varför besvären uppkommer och att uppmana till att inte återinsätta behandling omedelbart [10]. När det gäller PPI behövs andra rekommendationer eftersom perioden med rebound secretion är betydligt längre. Då rebound secretion är en följd av hypergastrinemi vore det rationellt att använda en gastrin-antagonist (CCK2-receptorantagonist), men dessa preparat finns ännu inte registrerade som läkemedel.

Förslagsvis kan man i stället minska doseringen av PPI till var tredje eller var fjärde dag (eller vid behov) under ett par veckors tid, alternativt temporärt byta till ett mindre effektivt preparat (lågdos H_2 -antagonister eller antacida) som inte ger upphov till samma grad av hypergastrinemi.

Slutsats

Slutsatsen blir att behandling av *H pylori*-negativa patienter med protonpumpshämmare under längre tid än en månad

sannolikt kan ge upphov till ett långvarigt fysiskt »beroende« som gör att det är svårt att avsluta medicineringen.

Eftersom en majoritet av de patienter som får PPI utskrivet inte lider av vare sig ulkus eller gastroesofageal reflux utan av funktionell dyspepsi, ett tillstånd som inte är relaterat till ökad saltsyraproduktion [20], skulle följande slutord kunna fungera som tankeställare:

Om patientens besvär inte är relaterade till ökad saltsyraproduktion före behandlingen är de det sannolikt efteråt!

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Larsson H, Carlsson E, Ryberg B, Fryklund J, Wallmark B. Rat parietal cell function after prolonged inhibition of gastric acid secretion. *Am J Physiol* 1988;254:G33-9.
2. Black JW, Shankley NP. How does gastrin act to stimulate oxyntic cell secretion? *Trends Pharmacol Sci* 1987;8:489-90.
3. Håkanson R, Böttcher G, Sundler F, Vallgren S. Activation and hyperplasia of gastrin and enterochromaffin-like cells in the stomach. *Digestion* 1986;35 Suppl 1:42-55.
4. Solcia E, Rindi G, Havu N, Elm G. Qualitative studies of gastric endocrine cells in patients treated long-term with omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 1989;24 Suppl 166:129-37.
5. Lamberts R, Creutzfeldt W, Struber HG, Brunner G, Solcia E. Long-term omeprazole therapy in peptic ulcer disease: gastrin, endocrine cell growth, and gastritis. *Gastroenterology* 1993;104:1356-70.
6. Fullarton GM, McLauchlan G, Macdonald AM, Crean GP, McColl KEL. Rebound nocturnal hypersecretion after four weeks treatment with an H_2 receptor antagonist. *Gut* 1989;30:449-54.
7. Fullarton GM, Macdonald AM, McColl KEL. Rebound hypersecretion after H_2 -antagonist withdrawal: a comparative study with nizatidine, ranitidine and famotidine. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5:391-8.
8. Nwokolo CU, Smith JT, Sawyerr AM, Pounder RE. Rebound intragastric hyperacidity after abrupt withdrawal of histamine H_2 receptor blockade. *Gut* 1991;32:1451-60.
9. Sandvik AK, Brenna E, Waldum HL. Review article: the pharmacological inhibition of gastric acid secretion – tolerance and rebound. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:1013-8.
10. Smith AD, Gillen D, Cochran KM, El-Omar E, McColl KEL. Dyspepsia on withdrawal of ranitidine in previously asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1209-13.
11. Sharma B, Axelson M, Pounder RE, Lundborg P, Ohman M, Santana A, et al. Acid secretory capacity and plasma gastrin concentration after administration of omeprazole to normal subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1987;1:67-76.
12. Prewett EJ, Hudson M, Nwokolo CU, Sawyerr AM, Pounder RE. Nocturnal intragastric acidity during and after a period of dosing with either ranitidine or omeprazole. *Gastroenterology* 1991;100:873-7.
13. Orr WC, Mellow MH, Grossman MR. Patterns of 24-hour oesophageal acid exposure after acute withdrawal of acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:571-4.
14. Bell N, Karol MD, Sachs G, Greski-Rose P, Jennings DE, Hunt RH. Duration of effect of lansoprazole on gastric pH and acid secretion in normal male volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:105-13.
15. Lamberts R, Brunner G, Solcia E. Effects of very long (up to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa. *Digestion* 2001;64:205-13.
16. Sharma B, Axelson M, Pounder RE, Gomes M de FA, Wood EC, Logan LH. Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 hour decrease of intragastric acidity. *Gut* 1984;25:957-64.
17. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut* 1996;29:649-53.
18. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KEL. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology* 1999;116:139-247.
19. Gillen D, Wirz AA, McColl KEL. Rebound acid hypersecretion after omeprazole is a prolonged phenomenon. *Gut* 2000;46 Suppl 11: A51.
20. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Ont i magen. Metoder för diagnos och behandling av dyspepsi. Stockholm: SBU; 2000.