

onsbildning och lobbyverksamhet för ökade resurser till hälso- och sjukvården med 30 miljarder årligen. Även om vi ännu bara delvis sett ökade resurser är vårt krav väl känt bland politiker och ingen motsäger att utökade resurser verkligen behövs.

## Alternativet är nedskärningar

Inga vore mer nöjda än vi om vi fortsatt kunde klara vårt nuvarande åtagande utan den avgiftshöjning, som vi föreslår årets fullmäktige. Trots att vi redan för ett år sedan inledde besparingsåtgärder nödgas vi föreslå en avgiftshöjning, som i sig är mindre än den skattereduktion på fackföreningsavgiften som vi alla får från och med 2002, om vi inte i värsta fall skall tvingas skära i verksamheten.

En stark och enad läkarkår med hög anslutningsgrad till Läkarförbundet är alltid det starkaste vapnet när vi gemensamt, även under det kommande århundradet, formar och driver villkoren för vår yrkesutövning.

**Bernhard Grewin**  
*ordförande*

**Lars Andåker**  
*VD*  
*Sveriges läkarförbund*

## Om sjukskrivningen

II Kollegan Jaan O Novek beskriver primärvårdens situation på ett invändningsfritt sätt (LT 18/03, sidorna 1653-4).

Med stor respekt för andra medarbetare i vården – sjuksköterskor, sjukgymnaster, socialarbetare, försäkringskassans utredare – tror jag dock att läkarkåren i huvudsak borde förvalta strategiska befogenheter som medicinförskrivning och sjukskrivning. En dialog med patienterna är önskvärd. Ofta har patienterna större möjligheter att påverka sin egen tillvaro än patienten och läkaren själva är benägna att tro.

Ett annat skäl är att bakom en depression, utbränning eller arbetsförmåga kan en allvarlig kroppslig sjukdom ligga. Det kan rimligen inte vara fel att börja vandrigen ut ur arbetslivet hos läkaren. Ibland öppnas en möjlighet att återvända till någon annan form av arbete. Nästan ingen saknar helt arbetsförmåga.

Hur denna arbetsförmåga ska kunna tas tillvara är ett problem som läkarkåren knappast kan lösa på egen hand. Men en utvidgad samhällsdebatt kan kanske leda en bit in på bättre vägar.

**Bo Norberg**  
*internist, medicinkliniken,*  
*Norrlands Universitetssjukhus, Umeå*  
*bo.norberg@vll.se*

## Protonpumpshämmare och kronisk behov

II Innlegget til Norlén og Vinge [1] og Melanders kommentar [2] om protonpumpshämmere og avhengighet gledet meg veldig. I arbeidet vises det til vår påvisning av »rebound« hypersekresjon av syre etter bruk av protonpumpshæmmer [3]. Når dette problemet nå på nytt dukker opp, vil jeg gi noe bakgrunn for den studien vi gjorde den gang.

### Ventrikelfysiologi og gastrin

Jeg begynte med gastroenterologi på midten av 70-tallet og startet umiddelbart med forskning relatert til ventrikelfysiologi, og spesielt hormonet gastrins rolle i denne. På midten av 80-tallet kunne vi i samarbeid med Håkan Larsson fra Hässle, vise at maksimalt histaminstimulert syresekresjon oversteg maksimalt gastrinstimulert syresekresjon i en totalt isolert, vaskulært perfunderet rotteventrikkell, uten resirkulasjon og dermed uten gastrinpåvirkning [4]. Videre kunne vi vise at gastrin ikke økte maksimal histaminstimulert syresekresjon, i motsetning til en cholinerg substans som økte maksimal histaminstimulert syresekresjon [4]. Fra det tidspunkt har jeg aldri vært i tvil om at Kahlson hadde rett i at gastrin virket via stimulering av histaminfrigjøring [5] og at dette histaminet måtte komme fra en spesialisert celle, nemlig ECL-cellen beskrevet av Håkanson på slutten av 60-tallet [6]. På det tidspunkt mente de fleste at ECL-cellen bare spilte en rolle i ventrikelsekresjonsregulering hos rotte, mens det i andre species skulle være mastcellen.

### ECL-cellens rolle

I ettertid er det underlig å tenke seg at mastcellen, en celle som vandrer fritt i vev uten noen bestemt relasjon hverken til parietalceller eller kapillærer, skulle ha en sentral plass i syresekresjonsreguleringen. Med andre ord, allerede på 80-tallet virket det åpenbart at Håkansons ECL-celle måtte være den cellen som produserte det histaminet som deltar i sekresjonsreguleringen, ikke bare hos rotte, men også hos andre pattedyr, inkludert menneske [7]. Hos rotte kunne vi vise at gastrin stimulerte histaminfrigjøring [8] i mengder som kunne forklare gastrins syrestimulerende effekt fullt ut [9]. Videre kunne vi vise at hypergastrinemi over en tremånedersperiode sekundært til omeprazol, hos rotte ga økt gastrinstimulert histaminfrigjøring og uten økt maksimal syreproduksjon [10].

I sistnevnte studie undersøkte vi syresekresjon med gastrinstimulering i rotteventrikkellen, tatt tre dager etter siste do-

sering med omeprazol [10]. Ut fra våre tidligere studier der vi hadde vist at maksimal histaminstimulert syresekresjon oversteg maksimal gastrinstimulert [4] og at gastrin virket via histaminfrigjøring [9], skulle man også forventet økt gastrinstimulert syresekresjon [10].

En rimelig forklaring på at man bare fikk økt stimulert histaminfrigjøring og ikke økt syresekresjon, var at omeprazol fortsatt hadde en hemmende effekt på syresekresjonen. Håkan Larsson hadde allerede vist »rebound« hypersekresjon av syre etter omeprazolbehandling av rotter og syresekresjonen bestemt etter tre til sytti dager etter seponering av omeprazol [11]. Samtidig ble det hos menneske publisert studier som viste manglende »rebound« hypersekresjon av syre etter omeprazolbehandling [12] i kontrast til histamin 2-blokkere [13].

### Protonpumpshämmarna

Med bakgrunn i vår viten om regulering av syresekresjon [9], kunne jeg ikke forstå at protonpumpshämmere (PPI) ikke skulle gi »rebound« hypersekresjon av syre hos menneske siden det var velkjent at bruk av PPI også hos menneske ga ECL celle hyperplasi [14] og dermed sannsynligvis økt gastrinstimulert histaminfrigjøring [10].

Vi kom fram til at årsaken til at man ikke hadde klart å påvise »rebound« hypersekresjon etter bruk av PPI, måtte være at man hadde studert syresekresjonen på et for tidlig tidspunkt etter seponering av PPI. Med andre ord, man undersøkte syresekresjonen mens en del parietalceller fortsatt var syrehemmet. Vi la derfor opp en studie der vi inkluderte pasienter med refluks øsofagitt som ikke hadde vært behandlet med syrehemmer tidligere og lot disse gjennomgå en tremåneders konvensjonell omeprazolkur. Syresekresjonen ble undersøkt med pentagastrintest før omeprazolkur og to uker etter seponering av denne [3]. Vi fant da en betydelig »rebound« hypersekresjon som var mest uttalt hos *Helicobacter pylori* (HP) negative personer [3].

Imidlertid er det liten grunn til å tro at man ikke vil se »rebound« hypersekresjon også hos HP-positive individer. Disse har imidlertid fra før en høyere gastrinverdi [15], hvilket medfører at en ytterligere økning i gastrinpåvirkningen ikke vil medføre en like stor økning i ECL-cellepopulasjonen og dermed heller ikke så uttalt økning i gastrinstimulert histaminfrigjøring. Årsaken til dette er at konsentrasjoneresponskurven for gastrins trofiske effekt er sigmoidal

[16], på samme måte som den funksjonelle [17].

### Svårt få arbeidet publisert

Med den utstrakte og stadig økende bruk av PPI [18] følte jeg at vår påvisning av »rebound« hypersekresjon hos menneske var meget viktig [3]. Arbeidet ble derfor sendt til Lancet. Der ble det evaluert av fire eksperter, hvorav to var meget positive til arbeidet, mens to slaktet det og ikke fant noe av verdi. Argumentene til de to som gitt imot arbeidet, var alle helt på siden av arbeidet og var åpenbart fabrikkert for å stoppe det. Arbeidet ble avslått i Lancet, men ble til slutt publisert i Gut [3]. Den ene av de to positive referee var McColl som tok opp ideen og senere publiserte et arbeid fra sin gruppe i Gastroenterology [19].

### Hoppingivande

Årsaken til at jeg skriver dette brev er at jeg ønsker å gjøre leserne oppmerksom på hvor vanskelig det er å få akseptert arbeider som går mot viktige kommersielle interesser [20, 21], i motsetning til arbeider fra legemiddelindustrien selv [22]. Når betenkeligheter med bruk av PPI kommer opp i Läkartidningen [1, 2], med andre ord på AstraZenecas hjemmebane, er det imidlertid fortsatt håp om at uavhengig medisinsk forskning kan ha en viss sjanse.

**Helge L Waldum**

*professor, dr med,*

*Det medisinske fakultet, Institutt for  
kreftforskning og molekylær medisin,*

*St. Olavs Hospital HF*

*7006 Trondheim*

*Helge.Waldum@medisin.ntnu.no*

### Referanser

1. Norlén P, Vinge E. Protonpumpshämmare kan skapa kroniskt behov. Läkartidningen 2003;100:940-1.
2. Melander A. Fokus på protonpumpshämmare. Fenomenet med (över)kompensasjon är inte apart utan normalt. Läkartidningen 2003;100:923.
3. Sharma BK, Walt RP, Pounder RE, Gomes MD, Wood EC, Logan LH. Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 hour decrease of intragastric acidity. Gut 1984;25:957-64
4. Kleveland PM, Waldum HL, Larsson H. Gastric acid secretion in the totally isolated, vascularly perfused rat stomach. A selective muscarinic-1 agent does, whereas gastrin does not, augment maximal histamine-stimulated acid secretion. Scand J Gastroenterol 1987;22:705-13.
5. Kahlson G, Rosengren E, Svahn D, Thunberg R. Mobilization and formation of histamine in the gastric mucosa as related to acid secretion. J Physiol (Lond) 1964;174:400-16.
6. Håkanson R, Owman C. Argyrophilic reaction of histamine-containing epithelial cells in murine gastric mucosa. Experientia 1969;25:625-6.
7. Håkanson R, Sundler F. Localisation of gastric histamine: immunocytochemical observations. Med Biol 1987;65:1-7.
8. Sandvik AK, Waldum HL, Kleveland PM, Schulze Sögnen B. Gastrin produces an immediate and dose-dependent histamine release preceding acid secretion in the totally isolated, vascularly perfused rat stomach. Scand J Gastroenterol 1987;22:803-8.
9. Waldum HL, Sandvik AK, Brenna E, Petersen H. Gastrin-histamine sequence in the regulation of gastric acid secretion. Gut 1991;32:698-701.
10. Waldum HL, Lehy T, Brenna E, Sandvik AK, Petersen H, Schulze Sögnen B, et al. Effect of the histamine-1 antagonist astemizole alone or with omeprazole on rat gastric mucosa. Scand J Gastroenterol 1991;26:23-35.
11. 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.
12. Prewett EJ, Hudson M, Hwokolo CU, Sawyer AM, Pounder RE. Nocturnal intragastric avidity during and after a period of dosing with either ranitidine or omeprazole. Gastroenterology 1991;100:873-7.
13. Fullarton GM, McLauchlan G, MacDonald A, Crean GP, McColl KEL. Rebound nocturnal hypersecretion after four weeks treatment with an H2 receptor antagonist. Gut 1989;30:449-54.
14. Lamberts R, Creutzfeld W, Stöckmann F, Jacobaschke U, Maas S, Brunner G. Long-term omeprazole treatment in man: effects on gastric endocrine cell populations. Digestion 1988;39:126-35.
15. Levi S, Beardshall K, Swift I, Foulkes W, Playford R, Ghosh P, et al. Campylobacter pylori and duodenal ulcers: the gastrin link. Lancet 1989;8648:1167-8.
16. Brenna E, Waldum HL. Trophic effect of gastrin on the enterochromaffin like cells of the rat stomach: establishment of a dose response relationship. Gut 1992;33:1303-6.
17. Blair AJ, Richardson CT, Walsh JN, Feldman M. Variable contribution of gastrin to gastric acid secretion after a meal in humans. Gastroenterology 1987;92:944-9.
18. Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH, Walle PO, Schulz T, Mowinckel P, et al. Heartburn treatment in primary care: randomised, double blind study for 8 weeks. BMJ 1999;319:550-3.
19. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and Helicobacter pylori status. Gastroenterology 1999;116:239-47.
20. Waldum HL, Brenna E. Gastro-oesophageal reflux disease in general practice. BMJ 2002;324:485.
21. Waldum HL. Discussion on effect of chronic hypergastrinemia on human enterochromaffin-like cells: insights from patients with sporadic gastrinomas. Gastroenterology. Under publ.
22. Dent J, Jones R, Kahrilas P, Talley NJ. Management of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. BMJ 2001;322:344-7.

### Sluttreplik:

## Många uppfattade AT-tentamen som delvis inadekvat

■ Målet med mitt inlägg avseende AT-tentamen (Läkartidningen 13/2003, sidan 1169) var att ifrågasätta vad man egentligen ville testa. Jag var provokativ för att skapa debatt och för att engagera tillräckligt för att erhålla ett svar, vilket lyckades av inlägget i förra veckan att döma (Läkartidningen 19/2003, sidan 1739).

### Livslångt lärande en självklarhet

Vad jag inte förväntade mig var ett svar med osakligt argumenterande. En god teoretisk grund och ett livslångt lärande är självklart viktigt och inget jag motsagt i mitt inlägg. Att stimulera denna livslånga utbildning genom en dåligt utformad skrivning är däremot ifrågasättbart. Ett prov ska testa relevanta kunskaper. Av reaktionerna jag fått av mina medskrivande kollegor och ett flertal specialister förstår jag att vi är många som uppfattade tentamen som delvis inadekvat utformad.

Av reaktionen från AT-nämnden kan jag bara dra slutsatsen att den inte är intresserad av återkoppling på sina tentor, och tyvärr lyckades jag inte väcka något annat än försvar och auktoritetshävdande vilket för mina efterföljande kollegor är tråkigt.

**Cecilia Madsen**

*AT-läkare,*

*Karolinska sjukhuset, Stockholm*

*cecilia.madsen@ks.se*