

Nexium är inte bättre än Losec

Slutsatsen att protonpumpshämmaren Nexium är »bättre« än Losec bygger på ett missförstånd. Skillnader i kliniska studier beror på att den rekommenderade dosen Nexium ger högre serumkoncentration av aktiv substans än den rekommenderade dosen Losec. Att 40 mg Nexium har bättre klinisk effekt än 20 mg Losec förvånar inte då 40 mg Nexium motsvarar 60–70 mg Losec. Risken för kroniskt behov (»rebound secretion«) ökar med ökad dos protonpumpshämmare.

PER NORLÉN

leg läkare, dr med vet, avdelningen för klinisk farmakologi, institutionen för laboratoriemedicin, Universitetssjukhuset i Lund

per.norlen@skane.se

ROLF HÅKANSON

professor, avdelningen för farmakologi, Lunds universitet, institutionen för fysiologiska vetenskaper, Lunds universitet, Lund

Rolf.Hakanson@farm.lu.se

II AstraZeneca hävdar att protonpumpshämmaren Nexium är bättre än Losec. Med uttrycket »bättre« menas kraftigare syrahämning och snabbare insättande effekt. Påståendet bygger på resultat från ett antal kliniska studier där 40 mg Nexium jämförts med 20 mg Losec och där resultatet utfallit till Nexiums fördel [1-5]. Men eftersom man inte kan jämföra två läkemedel genom att värdera effekten av enstaka doser som kan ligga på olika nivåer i dos-responskurvan bygger slutsatsen på ett missförstånd.

Med en hög dos av Losec kan man hämma saltsyrasekretionen till 100 procent [6], med Nexium likaså. Nexium är följaktligen inte bättre/effektivare än Losec (mer än 100 procent syrahämning finns inte). Skillnaderna i utfallet av ovan nämnda kliniska studier [1-5] beror helt enkelt på att den rekommenderade dosen Nexium (40 mg) genererar högre serumkoncentration av aktiv substans än den rekommenderade dosen Losec (20 mg).

Kommentarer

Följande kommentarer är relevanta i sammanhanget:

1. Den verksamma substansen i både Losec och Nexium är omeprazol. Losec består av omeprazol-racemat (S-omeprazol + R-omeprazol) medan Nexium består av S-omeprazol enbart. Rena enantiomerer kan vara att föredra framför racemat om eventuella biverkningar minskar eller om den ena enantiomeren

hämmar de gynnsamma effekterna av den andra. Detta tycks inte vara fallet vad gäller Losec/Nexium.

Olika stora mängder behövs

2. Omeprazol (både S- och R-omeprazol) är en pro-drug som verkar genom att den aktiva metaboliten binder irreversibelt till parietalcellens protonpump. Effektdurationen återspeglar den tid det tar för parietalcellerna att producera nya protonpumpar och är oberoende av enantiomerernas halveringstid. Halveringstiden har betydelse för serumkoncentrationen. S-omeprazol metaboliseras långsammare än R-omeprazol, vilket innebär att serumkoncentrationen efter behandling med S-omeprazol är ca 80 procent högre än vad fallet är om motsvarande dos racemat givits. Eftersom 40 mg Nexium sålunda motsvarar 60–70 mg Losec är det föga förvånande att 40 mg Nexium har bättre klinisk effekt än 20 mg Losec.

Kan ge utsättningssvårigheter

3. Att förskriva Nexium 40 mg istället för 20 mg Losec innebär alltså 3–4 gångers ökning av dosen av omeprazol. Medför detta någon klinisk nackdel? Svaret är sannolikt ja. Behandling med syrablockerare ger förhöjda gastrinnivåer i blodet (ju kraftigare syrablockad desto högre gastrinnivåer). Eftersom gastrin stimulerar växt av magslemhinnan ger alla protonpumpshämmare efter en tid en ökad mängd slemhinna, vilket kan leda till utsättningssvårigheter på grund av »rebound secretion«, vilket diskuterats i ett tidigare inlägg [7]. Med ökad dos protonpumpshämmare ökar risken för »rebound secretion«.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Per Norlén har inga ekonomiska bindningar till något läkemedelsföretag. Rolf Håkanson har åtnjutit ekonomiskt stöd (konsultarvode och/eller forskningsanslag) från Astra/AstraZeneca i 20 år.

Referenser

1. Lind T, Rydberg L, Kylebäck A, Jonsson A, Andersson T, Hasselgren G, et al. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:861-7.
2. Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J, et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1249-58.
3. Röhss K, Wilder-Smith CH, Claar-Nilsson C, Lundin C, Hasselgren G. Esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than standard doses of all other proton pump inhibitors. *Gastroenterology* 2001;120:A419.
4. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:656-65.
5. Scott LJ, Dunn CJ, Mallarkey G, Sharpe M. Esomeprazole. A review of its use in the management of acid-related disorders. *Drugs* 2002;62:1503-38.
6. Larsson H, Carlsson E, Junggren V, Olbe L, Sjöstrand SE, Skånberg I, et al. Inhibition of gastric acid secretion by omeprazole in the dog and rat. *Gastroenterology* 1983;85:900-7.
7. Norlén P, Vinge E. Protonpumpshämmare kan skapa kroniskt behov. *Läkartidningen* 2003;100:940-1.

Nästa sida:

AstraZeneca replikerar.

Jo, Nexium är faktiskt bättre

Nexium är i flera avseenden bättre än Losec. Båda kan hämma syrasekretionen till 100 procent, men Nexium gör det till lägre dos. Alla kan springa 100 meter, men skall inte den som springer snabbast också anses vara bäst? Även i fråga om risken för tillväxt av magslemhinnan leder argumentationen fel, eftersom det finns få, om ens några, hållpunkter för att detta skulle vara ett kliniskt problem.

ENAR CARLSSON

PhD, docent, senior scientific advisor,
Gastrointestinal Therapy Area

TORE LIND

med dr, docent, senior clinical research
physician, Clinical Science

ANDERS WALAN

med dr, docent, senior clinical research
physician, Clinical Science; samtliga vid
AstraZeneca, R&D, Mölndal

LASSE CARLING

specialist i invärtesmedicin och
gastroenterologi, medical director GI,
AstraZeneca Sverige AB

■ Det är framför allt två frågor som tas upp av Norlén och Håkanson.

Den första är om Nexium är bättre än Losec. De konstaterar att man kan hämma syrasekretionen till 100 procent genom att ge höga doser Losec. Sedan gör de en tvivelaktig kullerbytta i sitt tänkande genom att påstå att eftersom även Nexium kan hämma till 100 procent så är inte Nexium bättre än Losec! Många människor kan springa 100 meter, men skall de som springer fortare således inte betraktas som bättre?

Dubbelt så potent

Norlén och Håkanson beskriver helt riktigt den farmakologiska skillnaden mellan Nexium (S-omeprazol, dvs den ena av två isomerer) och Losec (racematet, dvs innehållande båda isomererna) och påpekar att man med Nexium får cirka 80 procent högre serumkoncentration än om samma dos racemat givits. Denna skillnad i biotillgänglighet gör att Nexium är ungefär dubbelt så potent som Losec beträffande hämning av pentagastriinstimulerad syrasekretion på människa. Dosen 15 mg omeprazol oralt ger cirka 60 procents hämning medan samma dos av S- respektive R-omeprazol ger 90 respektive 20 procents hämning [1, 2]. Dessutom har visats att Nexium 20 mg reducerar intragastrisk aciditet signifikant bättre och med mindre inter-

individuell spridning än motsvarande dos av Losec [3].

Magslemhinnan

Den andra frågan som Norlén och Håkanson tar upp är om den effektiva hämningen av syrasekretionen med Nexium 40 mg kan medföra någon klinisk nackdel. De menar att svaret är ja, eftersom den kraftiga syrablockaden kan ge upphov till hypergastrinemi, som i sin tur kan stimulera tillväxten av magslemhinnan. De hänvisar till en artikel i LT 11/2003, av Norlén och Vinge, som berör möjligheten att långtidsbehandling med protonpumpshämmare (PPI) kan ge rebound-fenomenet vid utsättande.

Detta är givetvis en mycket viktig fråga, som måste belysas på ett sakligt sätt. I anslutning till Norléns och Vingens artikel gör professor Arne Melander (LT 11/2003, sidan 923) en adekvat genomgång av möjliga mekanismer vid toleransutveckling och rebound-reaktioner och konstaterar att fenomenet inte är apart utan normalt.

Effekter av magmukosans tillväxt

Vilka effekter skulle man förvänta sig se om det sker en signifikant adaptativ tillväxt av magmukosan under behandling med PPI? En tillväxt av magmukosan borde leda till:

1. Ökad kapacitet att producera syra i anslutning till utsättandet av behandling.
2. Behov av att successivt öka dosen under pågående behandling.
3. Minskad effekt på t ex intragastrisk aciditet vid oförändrad dos vid långtidsbehandling.
4. Ökade syrarelaterade dyspeptiska symtom efter utsättandet av behandling.

Är de påstådda effekterna styrkta?

Vilken evidens finns för någon eller några av ovanstående effekter?

1. En rad undersökningar, med behandlingstider från 5 till 28 dagar, har

inte visat någon signifikant ökning av den syraproducerande förmågan efter avslutad behandling [4-7]. Norlén och Vinge ifrågasätter relevansen av dessa försök eftersom behandlingstiden varit begränsad. I två studier, Waldum och medarbetare [8] och Gillen och medarbetare [9, 10], har behandlingstiden varit längre: 3 respektive 2 månader. Två veckor efter avslutad behandling fann man i båda studierna en viss ökning av stimulerad syrasekretion. Obehandlad kontrollgrupp saknades emellertid i båda studierna.

2. I två långtidsstudier kan dosbehovet analyseras över tid. I den nordiska Sopran-studien randomiseras patienter med refluxsjukdom till kirurgi eller kontinuerlig medicinsk behandling med omeprazol [11]. Tabell 1 (opublicerade data) visar medeldosen omeprazol från 1 månads upp till 84 månaders behandling. Förändringarna över tid är som synes marginella. I den långtidsstudie av patienter med svår refluxsjukdom som publicerats av Klinkenberg Knol och medarbetare [12], och där patienterna följts i tolv år efter insatt behandling, var medeldosen efter två år 28,5 mg (n=211), efter 5 år 30,5 mg (n=157) och efter 8 år 33,3 mg (n=64). Medeldosökningen är också här marginell.

3. Tefera och medarbetare [13] fann att effekten av omeprazol på intragastrisk aciditet var stabil över en 6 månader lång behandlingsperiod.

4. Den studie av Vieri och Lindberg [14] som Norlén och Vinge refererar till är svår att tyda och har klara metodologiska brister. Den presenterar inga utgångsvärden och de effekter som redovisas kan bero på att placebogruppen (sic!) förbättrats. Under första behandlingsveckan hade denna grupp ett symptomindex på 1,94, men under den andra veckan efter avslutad terapi var värdet 0,33. Man vet egentligen inte hur den be-

Tabell 1. Medeldos av omeprazol hos patienter med refluxsjukdom som randomiserats till kontinuerlig medicinsk behandling med omeprazol, (Lundell L och medarbetare, opublicerade data).

Månad	Antal	Medelvärde av omeprazoldos, mg
1	99	21,8
6	97	21,9
12	95	22,5
36	94	23,0
84	90	23,3

handlade gruppen förändrats eftersom de basala utgångsvärdena saknas. Att då säga att resultatet från studien tyder på att även en kort tvåveckors kur av protonpumpshämmare kan leda till rebound-dyspepsi efter avslutad behandling är att starkt överdriva de fynd man gjort.

En intressantare studie

En i sammanhanget vetenskapligt mer korrekt och därför intressantare studie har publicerats av Meineche-Schmidt och medarbetare [15]. De följde 567 patienter med funktionell dyspepsi. Den första delen av studien avsåg att studera om och i så fall hur en fyra veckors behandling med Losec (omeprazol) 10 mg, Losec 20 mg eller placebo kunde påverka symtom hos patienter med dyspepsi.

Intressant för dagens diskussion är att man också följde dessa patienter under 90 dagar efter avslutad behandling. I studien kom patienterna på planerade återbesök och fick dessutom dagligen fylla i s k dagbokskort. Vidare angav protokollet mätning av livskvalitet med för denna patientgrupp validerade frågeformulär (GSRS = Gastrointestinal Symptom Rating Scale, och PGWB = Psychological General Well Being).

Under 3 månaders uppföljning efter avslutad terapi recidiverade 35 procent med förnyade dyspepsibesvär men utan tillstymmelse till skillnad mellan grupperna (34, 35 respektive 37 procent i de grupper som tidigare behandlats med Losec 20 mg, Losec 10 mg respektive placebo). Inte heller beträffande livskvalitet var det någon som helst skillnad mellan grupperna i perioden efter avslutad behandling.

Avslutande kommentarer

Varje form av syrasekretionshämmning leder till en kompensatorisk ökning av gastrinfrisättningen. Förutom förmågan att stimulera saltsyrasekretionen har gastrin också en tillväxtestimulerande effekt på celler i magmukosan. I samarbete med bl a Rolf Håkanson har vi studerat detta i en lång serie djurförsök, och potentiella risker beroende på hypergastrinemi har varit en central fråga som noga studerats under utvecklingen av Losec och Nexium.

Som Arne Melander påpekar i sin medicinska kommentar i LT 11/2003 är det mer regel än undantag att läkemedelsbehandling leder till kompensatoriska reaktioner, men att sådana helt kan utebli eller vara marginella. En sådan skulle kunna vara en gastrininducerad trofisk effekt med åtföljande toleransutveckling under behandling och rebound-reaktion vid utsättandet av potent syrasekretionshämmning med PPI.

Det finns få, om ens några, hållpunkter för att rebound är ett kliniskt problem. Frågan om rebound-fenomen är viktig, och vi kommer att ytterligare analysera redan gjorda studier och initiera nya om så behövs. Som en del av vår strävan att noggrant dokumera våra produkter pågår långtidsstudier med Nexium där patientsäkerheten står i fokus.

Som redovisats ovan finns det få, om ens några, hållpunkter som tyder på att detta är ett kliniskt problem. Norlén och Vinges påstående att patienter som får PPI utvecklar ett långvarigt fysiskt beroende tycker vi saknar vetenskapligt stöd och är att dra för långtgående slutsatser från tillgänglig dokumentation. Frågan om rebound-fenomen är viktig, och vi kommer att ytterligare analysera redan gjorda studier och initiera nya om så behövs. Som en del av vår strävan att noggrant dokumentera våra produkter pågår långtidsstudier med Nexium där patientsäkerheten står i fokus.

Till sist vill vi också understryka att PPI skall förskrivas endast till patienter med syrelaterade sjukdomar. Här är vi helt överens med Norlén och Vinge.

Referenser

- Andersson T, Röhss K, Bredberg E, Hassan-Alin M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1563-9.
- Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: The case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nature Reviews Drug Discovery* 2003;2:132-9.
- Lind T, Rydberg L, Kylebäck A, Jonsson A, Andersson T, Hasselgren G, et al. Esomeprazole provides improved acid control versus omeprazole in patients with symp-

- toms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:861-7.
- Sharma B, Axelson M, Pounder RP, Lundborg P, Öhman 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut* 1996;39:649-53.
- 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;116:239-47.
- Gillen D, Wirz AA, McColl KEL. Rebound acid hypersecretion after omeprazole is a prolonged phenomenon. *Gut* 2000;46 Suppl 2:A51.
- Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Liedman B, Hatlebakk JG, et al. Continued (5-year) follow-up of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 2001;192:172-9.
- Klinkenberg Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: Efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000;118:661-9.
- Tefera S, Hatlebakk JG, Berstad A. Stability of gastric secretory inhibition during 6-month treatment with omeprazole in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:969-74.
- Vieri J, Lindberg G. Dyspeptic symptoms in healthy test persons during and after discontinuation of treatment with proton pump inhibitors. *Svenska Läkaresällskapets Handlingar Hygiea* 2002;111:169 Abs Ga13P.
- Meineche-Schmidt V, Talley NJ, Pap A, Kordecki H, Schmid V, Ohlsson L, et al. Impact of functional dyspepsia on quality of life and health care consumption after cessation of antisecretory treatment. A multicentre 3-month follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:566-74.