

Per M Hellström, professor, överläkare, kliniken för gastroenterologi och hepatologi, divisionen för medicin, (Per.Hellstrom@medks.ki.se)

Sigurd Vitols, docent, överläkare, avdelningen för klinisk farmakologi, divisionen Karolinska laboratoriet; båda Karolinska sjukhuset, Stockholm

Samtliga protonpumpshämmare har likvärdig effekt i standarddoser

■ År 1988 introducerades den första protonpumpshämmaren, omeprazol [1]. Därefter har användningen av dessa preparat ökat kraftigt, och vi står nu i en brytningsperiod, där flera protonpumpshämmare av olika struktur har lanserats och utmanar de äldre preparaten. Patenträttigheterna för omeprazol gick ut i februari i år, och vi ser nu att synonympreparat dyker upp på marknaden. Dessutom har indikationsområdet för protonpumpshämmare vidgats genom upptäckten att *Helicobacter pylori* är etiologisk faktor vid magsårssjukdom och där eradikering av bakterien är en viktig del av behandlingen. Idag är samtidigt refluxesofagit en viktig indikation för protonpumpshämmare.

Det senaste tillskottet i den terapeutiska arsenalen är esomeprazol (S-omeprazol). Omeprazol är en blandning av två optiska isomerer, R-formen och S-formen. Dessa isomerer metaboliseras olika i levern så att S-isomeren ger högre plasmanivåer in vivo. Vid introduktionen av esomeprazol har man ökat den rekommenderade dosen till 40 mg dagligen [2]. Sammantaget har detta inneburit en ökad förskrivning av protonpumpshämmare med riktning mot högre doser. Frågan är då: Skiljer sig preparaten åt? Och vilken dos ger säker behandlingseffekt?

Enzymet H^+ , K^+ -ATPas som receptor

Protonpumpshämmare är substituerade bensimidazoler med basiska egenskaper som verkar som prekursorer med hög hastighet vid pH 1 [3]. Den hämmande effekten på H^+ , K^+ -ATPas är lika för S- och R-isomererna. Bägge isomerer uppvisar pH-beroende aktivering och transformeras till en cyklisk sulfenamid som är optiskt oberoende [4]. Ett högre pK_a -värde förefaller leda till snabbare aktivering av läkemedlet. Man har funnit att samtliga fem idag (år 2003) registrerade protonpumpshämmare bildar den aktiva sulfenamiden med ungefär samma hastighet vid pH 1. Av detta skäl är också den maximala antisekretoriska effektiviteten och potensen av dessa substanser likvärdig, under förutsättning av jämförbar farmakokinetik. Den antisekretoriska effekten av omeprazol har visats vara ekvipotent med pantoprazol i djurförsök

SAMMANFATTAT

Protonpumpshämmare har kommit att användas i olika standarddoseringar vid syrelaterade sjukdomar.

Vid jämförelse av effektiviteten på milligrambasis förefaller de fyra preparaten lansoprazol, omeprazol, pantoprazol och rabeprazol vara i stort sett ekvipotenta.

Rabeprazol har en något snabbare hämningseffekt, vars kliniska betydelse förefaller begränsad.

Esomeprazol uppvisar en något högre syrasekretionshämmande effekt än övriga protonpumpshämmare.

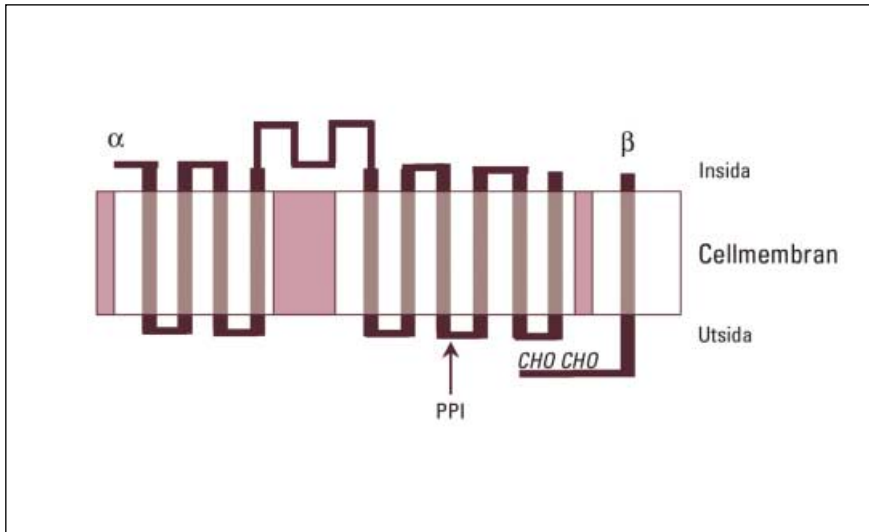
Studier som visar någon kliniskt avgörande betydelse för detta saknas dock.

[5]. Pantoprazol och rabeprazol, som är de två protonpumpshämmare som skiljer sig mest avseende pK_a -värde och därmed aktiveringshastighet i parietalcellens canaliculi, uppvisar trots detta likvärdig syrasekretionshämning (ID_{50} -värden) [6] (Figur 2).

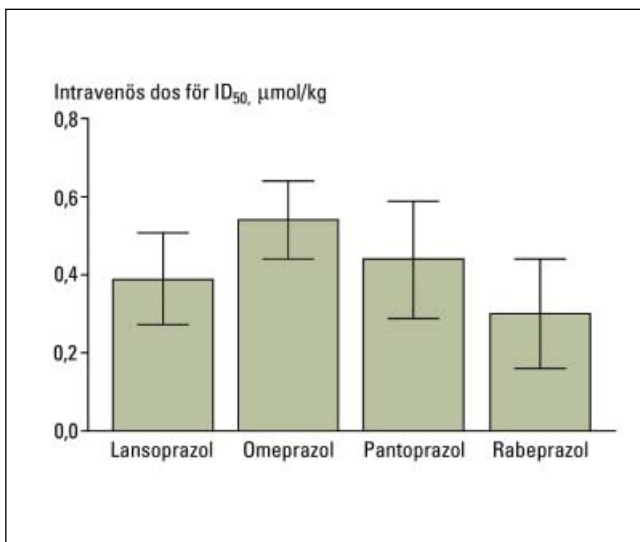
Aktivering av protonpumpshämmare har en halveringstid på 1–5 minuter, vilket skall jämföras med halveringstiden i plasma på ungefär 1 timma [1, 7–10]. Preparatens potens beror således på mängden fri prekursorsubstans, plasma-AUC («area under curve») och aktiveringstid vid pH 1. Detta innebär att samtliga protonpumpshämmare är tillgängliga i plasma för bindning till H^+ , K^+ -ATPas under betydligt längre tid än vad som krävs för hämning av enzymet. De små tidskillnaderna i aktiveringssteget för substanserna i sur miljö är således försumbara.

Antisekretorisk potens på människa

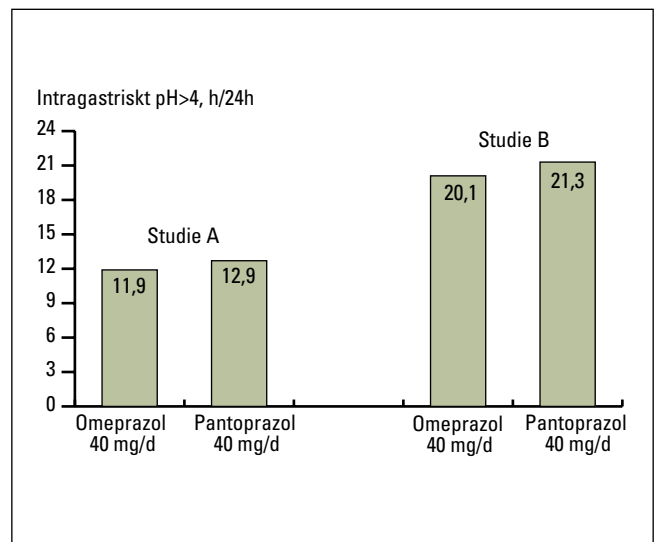
Det finns en betydande biologisk variation vad gäller effekterna av protonpumpshämmare. Detta försvårar jämförelser



Figur 1. Skiss över den strukturella uppbyggnaden av H^+ , K^+ -ATPas. Enzymet består av 1 034 aminosyror uppdelade på två subenheter. Vid sekretion av H^+ -joner överför ATP i cytoplasma en fosfatgrupp till asparaginsyra i enzymets aktiva centrum, vilket leder till att en fosforintermediär bildas. Denna intermediär frisätter sedan H^+ -joner på den luminala sidan av enzymet. Den katalytiska α -subenheten, som driver utbytet mellan H^+ - och K^+ -joner, är ett stort protein med tio domäner som passerar genom cellmembranet. På den del av enzymet som är beläget utåt mot canaliculi binder protonpumpshämmare (PPI) och blockerar därmed dels enzymets fosforivering av intracellulära processer, dels utbytet mellan H^+ - och K^+ -joner. β -subenheten passerar cellmembranet endast en gång. β -subenhetens extracellulära domän är kraftigt glykosylerad intill α -subenheten, men den exakta funktionen av denna del av enzymet är inte definierad. CHO = glykosylering.



Figur 2. Intravenösa doser av protonpumpshämmare för halvt maximal hämning (ID_{50} , medelvärde \pm 95 procentns konfidensintervall) av pentagastrinstimulerad syrasekretion på råttor. 1 mmol av respektive läkemedel motsvarar 0,37 mg lansoprazol, 0,35 mg omeprazol, 0,38 mg pantoprazol och 0,36 mg rabeprazol. Efter Kromer, et al [5].



Figur 3. Effektduration för intragastriskt pH >4 under 24 timmar hos individer behandlade med omeprazol 40 mg dagligen respektive pantoprazol 40 mg dagligen i två jämförbara studier, studie A [12] och studie B [28]. Resultaten illustrerar de stora variationerna i syrasekretionshämning, varför jämförelser mellan olika studier måste ske med stor försiktighet. Efter Kromer, et al [23].

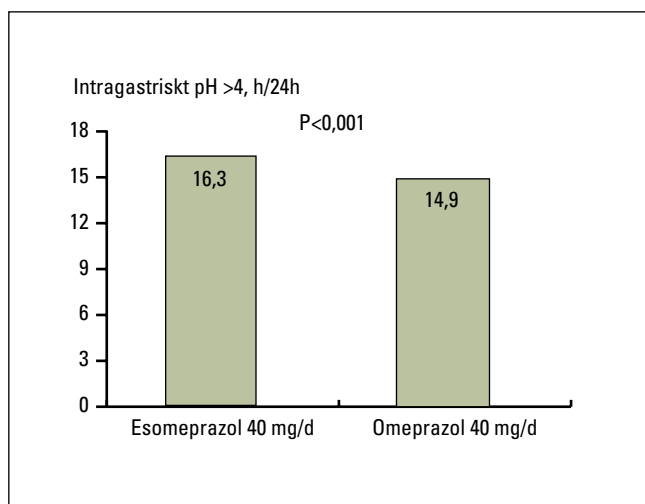
av resultat från olika studier. Data talar för att till och med en dubblerad dos många gånger kan vara för liten för att säkert differentiera statistiska skillnader mellan olika preparat. Detta talar för att den kliniska effekten av protonpumpshämmare utnyttjas inom dos-responskurvas övre flacka del, där en dosökning leder till endast marginellt ökad effekt.

In vitro-studier har visat likvärdig syrasekretionshämmande effekt av omeprazol, lansoprazol, pantoprazol och rabeprazol [11]. Direkt jämförande studier mellan omeprazol, lansoprazol och pantoprazol på människa har visat likvärdig pH-höjande effekt av preparaten milligram för milligram [1, 7-9, 12-18], vilket bekräftas av tidigare studier på djur [5]. Lansoprazol och omeprazol uppvisar en jämförbar pH-höjning [1, 7-9, 13-18], dock med något snabbare anslag för lansoprazol [15].

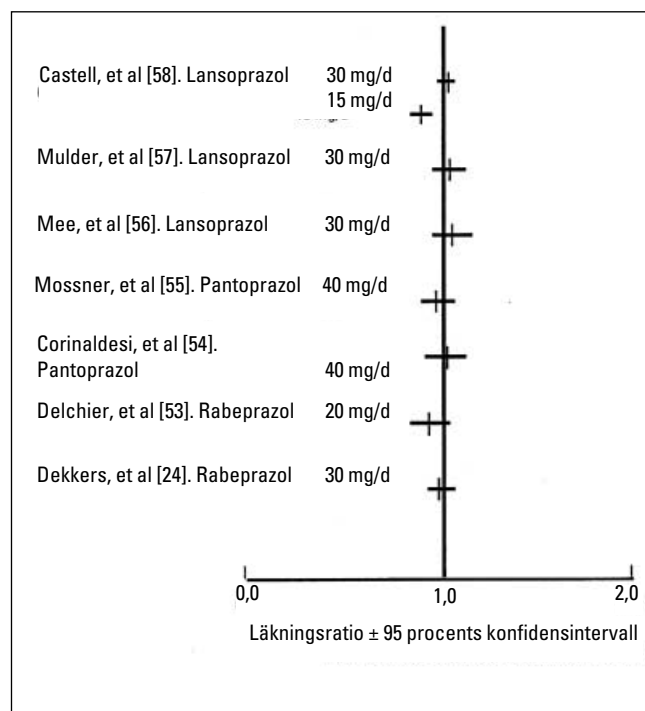
I jämförelser mellan omeprazol och pantoprazol i dosen 40 mg dagligen har man funnit en likvärdig höjning av intragastriskt pH under 24 timmar [19-21]. Omeprazol och pantoprazol i doserna 20 och 40 mg per dygn har också visat jäm-

förbara resultat vad gäller läkning av gastroesofageal refluxsjukdom [22] och duodenal- och ventrikelulkus [23] (Figur 3). Omeprazol och rabeprazol i samma dos har också visat likvärdiga kliniska effekter avseende läkning av gastroesofageal refluxsjukdom [24] och duodenal- och ventrikelulkus [25-27]. Data talar således för att dessa protonpumpshämmare är ekvipotenta på milligrambasis. Studier av esomeprazol och omeprazol i dosen 20 mg under fem dagar har visat högre plasmakoncentration för esomeprazol (ca 80 procent större AUC) än för omeprazol [29].

Som jämförelse kan nämnas att en högre dos av esomeprazol 40 mg ger betydligt högre plasmakoncentration än av 20 mg (ca 500 procent större AUC) [29]. I dosen 20 mg ger esomeprazol en hämning på 90 procent jämfört med 79 procent för omeprazol [30]. Detta speglas också av att 24-timmars intragastriskt pH blir pH 4,9 med esomeprazol 40 mg och pH 4,1 med 20 mg mot pH 3,6 med omeprazol 20 mg [29]. Jämfört med andra protonpumpshämmare har man i studier av intragastriskt pH funnit att esomeprazol 40 mg dagli-



Figur 4. Effektduration för intragastriskt pH >4 under 24 timmar hos 114 patienter under behandling på femte dagen med esomeprazol 40 mg dagligen respektive omeprazol 40 mg dagligen. Efter Röhss, et al [34].



Figur 5. Läkningratio med 95 procents konfidensintervall för olika protonpumpshämmare jämfört med omeprazol vid behandling av gastroesofageal refluxsjukdom under åtta veckor [24, 53-58]. Läkningratio anger den relativa skillnaden i läkning mellan omeprazol och det aktuella läkemedlet, där 1,0 anger likvärdigt behandlingsresultat med 95 procents konfidensintervall.

gen är mer effektivt än lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg eller rabeprazol 20 mg eller omeprazol i doserna 20 och 40 mg [31-36] (Figur 4). Slutsatsen av dessa fynd är att även om preparatets aktiveringstid är kort innebär ökad AUC kraftigare syrasekretionshämmning. Den avgörande frågan är om dessa skillnader har klinisk betydelse.

Dos-responsförhållanden

Protonpumpshämmare uppvisar som regel dos-responsförhållanden upp till en given maximal syrasekretionshämman-

de effekt redan vid doser som används dagligen i kliniken. I studier av gastroesofageal refluxsjukdom uppvisar lansoprazol ökande läkningsfrekvens från 15 till 30 mg dagligen men ingen ytterligare ökning av läkningsfrekvensen med dosen 60 mg [37]. Pantoprazol uppvisar på liknande sätt ökande läkningsfrekvens med doserna 10 till 40 mg.

De dos-responsförhållanden som gäller för omeprazol och pantoprazol vid gastroesofageal refluxsjukdom och duodenal- och ventrikelsår har analyserats av Kromer och medarbetare, som påvisat ett genomgående högre effektsvar med dosen 40 mg dagligen än med 20 mg [23]. Genom att Savaroni [38] har visat ett klart samband mellan graden av syrasekretionshämmning och läkning av duodenalsår är sannolikt även syrasekretionen hämmad i motsvarande utsträckning.

Det finns även jämförande studier mellan olika protonpumpshämmare som visar starkare effekt av olika preparat vid samma – och till och med lägre – dos, vilket skulle kunna tyda på potensskillnader.

Vi har funnit två studier där man påvisat en signifikant bättre effekt av 20 mg rabeprazol än av omeprazol i samma dos. I en av dessa studier, där man mätt 24-timmars pH i ventrikeln [39], fann man en snabbare pH-höjande effekt av rabeprazol än av omeprazol under åtta dagars behandling av friska individer. I en annan studie av ventrikelulkus [26] fann man att 20 mg rabeprazol var effektivare än 20 mg omeprazol avseende symtomlindring men likvärdig beträffande ulkusläkning. De redovisade fynden måste ses mot bakgrund av den stora variationsvidd som gäller för den syrasekretionshämmande effekten av protonpumpshämmare och innebär inte någon säker skillnad i effektivitet.

Vi har även funnit två studier som redovisat starkare effekt vid lägre dos av en protonpumpshämmare än vid högre dos av en annan [40, 41]. Den ena av dessa studier kunde inte påvisa några skillnader mellan 30 mg lansoprazol och 40 mg pantoprazol vad gäller endoskopisk och symtomatisk remission vid gastroesofageal refluxsjukdom [40], medan den andra pekade på att behandling med 30 mg lansoprazol gav bättre slutresultat än behandling med 40 mg pantoprazol [41].

Kliniska studier visar att esomeprazol i jämförelse med omeprazol är marginellt mer effektivt vid behandling av gastroesofageal refluxsjukdom och erosiv esofagit. I studier av erosiv esofagit under åtta veckor fann man att esomeprazol i doserna 20 och 40 mg gav läkningsfrekvenserna 89,9 respektive 94,1 procent, medan omeprazol i dosen 20 mg gav läkning hos 86,9 procent [42]. Esomeprazol i dosen 40 mg dagligen gav även bättre symtomlindring och läkning av esofagit än lansoprazol 30 mg [43]. Studier visar dock att pantoprazol 40 mg dagligen ger likvärdig esofageal pH-höjning [44] och symtomlindring som esomeprazol 40 mg vid behandling av måttlig-svår esofagit [45]. Vid symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom ger esomeprazol i doserna 40 eller 20 mg likvärdig symtomlindring vid 4-8 veckors placebokontrollerad behandling [46].

Optimal dosering vid akut och underhållsbehandling

Många studier av gastroesofageal refluxsjukdom visar att omeprazol i dosen 40 mg dagligen ger bättre behandlingsresultat än 20 mg. Med dosen 40 mg ger esomeprazol cirka 15 procentenheter bättre läkningsfrekvens vid gastroesofageal refluxsjukdom än omeprazol i dosen 20 mg [42, 46]. Dosberoende läkning gäller även för pantoprazol, vilket visats i studier på gastroesofageal refluxsjukdom med doserna 10, 20 och 40 mg dagligen [47]. Lansoprazol uppvisar motsvarande dos-responsförhållande beträffande effektiviteten av 15 och 30 mg dagligen [37].

Sammantaget tyder idag tillgängliga data på att den optimala dosen av protonpumpshämmare är 30-40 mg vid akut

behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (Figur 5). För duodenal- och ventrikelsår gäller att 40 mg dagligen förefaller vara den optimala doseringen för omeprazol och pantoprazol. Lansoprazol har inte undersökts på denna dos, men 60 mg förefaller vara mer effektivt än 30 mg bedömt utifrån en studie med 24-timmars pH-metri [48]. Med andra ord tycks inte lansoprazol ha en annorlunda dosprofil än övriga protonpumpshämmare.

Med en daglig dos på 20 mg ger rabeprazol, på samma sätt som omeprazol, en kraftig hämning av syrasekretionen vid både magsår och refluxsjukdom [24, 27]. En skillnad tycks dock vara att syrasekretionen uppvisar en snabbare hämning med 20 mg rabeprazol redan första behandlingsdagen än med 20 mg omeprazol [49]. Beträffande ulkussjukdomen har esomeprazol bara studerats avseende eradikering av *Helicobacter pylori* vid duodenalsår med en eradikeringsfrekvens på 77 procent [50].

För underhållsbehandling av gastroesofageal refluxsjukdom anses idag 15 mg lansoprazol alternativt 20 mg omeprazol eller pantoprazol vara tillräckligt, även om studier visat att 10 mg kan vara lika effektivt [51, 52]. För esomeprazol gäller att 20 mg dagligen innebär en effektiv underhållsbehandling med en remissionsfrekvens på 93,2 procent under sex månaders observationstid [59]. Data från studier med pantoprazol har visat likvärdig effekt av 20 och 40 mg [22, 60]. Sammantaget tyder data på att 20 mg är en adekvat dosering för omeprazol och pantoprazol samt att 15 mg av lansoprazol är en adekvat dosering vid underhållsbehandling av gastroesofageal refluxsjukdom.

Slutsats

Protonpumpshämmare har kommit att användas i olika standarddoseringar för akut och underhållsbehandling av syra-relaterade sjukdomar. Vid jämförelse av effektiviteten för preparaten på milligrambasis förefaller de fyra preparaten lansoprazol, omeprazol, pantoprazol och rabeprazol vara i stort sett ekvipotenta.

Rabeprazol har dock en något snabbare hämningseffekt, vars betydelse förefaller begränsad. Esomeprazol uppvisar en något högre syrasekretionshämmande effekt än övriga protonpumpshämmare. Studier som visar någon kliniskt avgörande betydelse för detta saknas dock. En standarddos på 40 mg dagligen innebär att man ger en behandling som ligger i toppen av dos-responskurvan för hämning av parietalcellens H^+ , K^+ -ATPas, vilket i sin tur innebär att skillnaderna i den syrasekretionshämmande effekten mellan de olika protonpumpshämmarna tenderar att raderas ut.

Av tillgängliga data förefaller 30–40 mg vara optimal dosering för behandling av aktiv ulkussjukdom och måttlig till svår erosiv gastroesofageal refluxsjukdom. För eradikering av *Helicobacter pylori* krävs dock ett tvådosförfarande: protonpumpshämmare i kombination med två antibiotika. Vid lindrig symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom eller vid långtidsbehandling efter utläkt erosiv esofagit är 15–20 mg dagligen en helt tillräcklig dos.

Dessa »standarddoser« har utkrystalliserats som en följd av avväganden, som beror på läkemedlets potens, interaktionsrisker och säkerhetsaspekter och är således inte enbart en direkt spegling av läkemedlets relativa potens på milligrambasis. Den sammantagna bilden är att protonpumpshämmare har likvärdig potens.

På marknaden tävlar idag flera originalpreparat med generika. Här finns det, naturligt nog, kommersiella intressen av stor betydelse. Samtliga läkemedelsföretag har under år 2003 sänkt sina priser på protonpumpshämmare. Naturligtvis välkomnar vi en prisreduktion. Den avgörande punkten är dock att eftersträva en väl grundad behandling med förskrivning av

protonpumpshämmare på korrekta indikationer som det mest effektiva sättet att hejda skenande sjukvårdskostnader.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Sachs G, Shin J, Briving C, Wallmark B, Hersey S. The pharmacology of the gastric acid pump: the H^+ , K^+ ATPase. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:277-305.
- Kromer W, Krüger U, Huber R, Hartmann M, Steinijans VW. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology* 1998;56:57-70.
- Bastaki SM, Chandranath I, Garner A. Comparison of five antisecretory agents acting via gastric H^+/K^+ -ATPase. *J Physiol Paris* 2000;94:19-23.
- Kromer W, Horbach S, Lüthmann R. Relative efficacies of gastrin proton pump inhibitors: Their clinical and pharmacological basis. *Pharmacology* 1999;59:57-77.
- Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, Gabryelewicz A, Bell NE, Humphries TJ, et al. Comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of active gastric ulcer – A European multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:789-95.
- Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, Gabryelewicz A, Bell NE, Humphries TJ, et al. Comparison of rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg in the treatment of active duodenal ulcer: A European multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:179-86.
- 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.
- Röhss K, Lundin C, Rydholm H, Nyman L. Esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than omeprazol 40 mg. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2432-3.
- Röhss KG, Hedenström H. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2002;47:954-8.
- Earnest DL, Dorsch E, Jones J, Jennings DE, Greski-Rose PA. A placebo-controlled dose-ranging study of lansoprazole in the management of reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:238-43.
- Williams MP, Secombe J, Hamilton MI, Pounder RE. A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1079-89.
- Florent C, Forestier S. Twenty-four-hour monitoring of intragastric acidity: Comparison between lansoprazole 30 mg and pantoprazole 40 mg. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:195-200.
- Jaspersen D, Diehl KL, Schoepfner H, Geyer P, Martens E. A comparison of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in the maintenance treatment of severe reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:49-52.
- 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. The Esomeprazole Study Investigators. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1249-58.
- Castell D, Kahrilas P, Richter J, Vakil N, Johnson D, Zuckerman S, et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:575-83.
- Bochenek W, Miska D, Beg M. Efficacy of pantoprazole in reflux erosive esophagitis (EE) is dose related. *Digestion* 1998;59(suppl 3):601.
- Corinaldesi R, Valentini M, Belaiche J, Colin R, Geldof H, Maier C. Pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: A European multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:667-71.
- Mossner J, Holscher A, Herz R, Schneider A. A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: A multicenter trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:321-6.
- Mulder C, Dekker W, Gerretsen M. Lansoprazole 30 mg versus omeprazole 40 mg in the treatment of reflux oesophagitis grade II,

III and IVa (a Dutch multicentre trial): Dutch Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:1101-6.

58. Castell D, Richter J, Robinson M, Sontag S, Haber M. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. The Lansoprazole Group. Am J Gastroenterol 1996;91:1749-57.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

Proton pump inhibitors equally efficacious in standard dosages

Per M Hellström, Sigurd Vitols

Läkartidningen 2003;100:2212-6

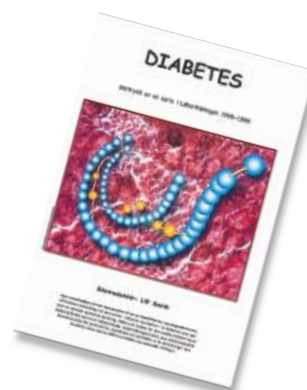
Proton pump inhibitors (PPIs) are today used at different recommended doses for treatment of acid-related gastro-esophageal, gastric and gastro-duodenal diseases. We reviewed the literature regarding inhibition of acid secretion and healing rates for the different PPIs. Acid secretion in vitro and in vivo as well as healing and relapse rates were similar on a milligram basis for omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole. Rabeprazole had a somewhat faster onset of inhibition of acid secretion; the clinical value of this however seems limited. Esomeprazole had a somewhat stronger inhibitory effect on acid secretion in vivo compared with other PPIs. Studies demonstrating an important clinical advantage of esomeprazole compared to other PPIs are however lacking.

*Correspondence: Per Hellström, Dept of Gastroenterology and Hepatology, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden
(per.hellstrom@medks.ki.se)*

Särtryck Läkartidningen

Nya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 70 kronor



Diabetes

Beställer härmed.....ex
av "Diabetes"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker