
Protonpumpehemmarar mot spiserørskreft – til nytte eller skade?

KRONIKK

GUTTORM RAKNES

guttorm.raknes@gmail.com

Guttorm Raknes er dr. philos, spesialist i klinisk farmakologi, overlege ved RELIS Nord-Norge og Dødsårsaksregisteret (Folkehelseinstituttet) og fastlege i Steigen kommune.

Forfattere har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Førekkomsten av spiserørskreft i Noreg har auka parallelt med aukande forbruk av protonpumpehemmarar. Profylakse mot spiserørskreft er neppe ein god grunn til å anbefale desse medikamenta.

Statistikk frå Legemiddelregisteret syner at talet på brukarar av protonpumpehemmarar aukar år for år. Nesten 12 % av alle i Noreg henta ut minst éin resept i 2023 [\(1\)](#). Om ein brukar slik medisin ut over 4–8 veker, vil mange utvikle forverra (rebound) hypersekresjon av magesyre om dei forsøker å trappe ned eller slutte. På grunn av dei ubehagelege symptomata dette fører til, blir mange ståande fast på protonpumpehemmarar. Resultatet kan bli forverring og kronifisering av opphavlege symptom. Langvarig ikkje-naudsynt bruk er problematisk, sidan protonpumpehemmarar har blitt knytt til mange alvorlege sjukdommar, som infeksjonar i tarm og luftvegar, malabsorpsjon av viktige mineral og vitamin, osteoporose, sjukdom i hjarte, nyre og tarm og kanskje demens og ulike kreftformer [\(2\)](#).

Dei siste åra har rundt 350 - 400 nordmenn blitt diagnostisert med spiserørskreft, ei kreftform med mindre enn 30 % femårsoverleving [\(3\)](#). Gastroøsofageal refluks og Barretts øsofagus blir ofte rekna som risikofaktorar for adenokarsinom i spiserøret. Retningslinjer tilrår typisk fast bruk av protonpumpehemmarar ved både Barretts øsofagus og alvorleg refluksøsofagitt, mellom anna for å hindre utvikling av spiserørskreft [\(4\)](#).

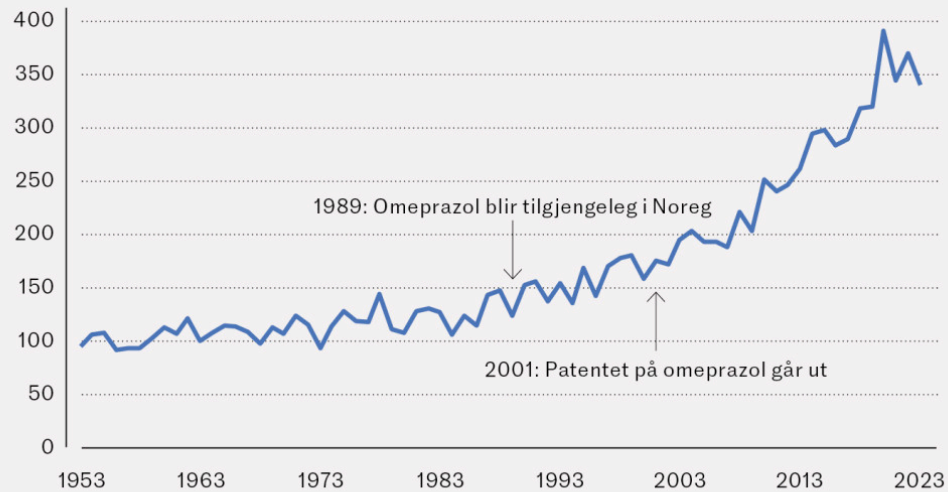
Kva seier norske tal?

Når forbruket av protonpumpehemmarar har blitt så omfattande i befolkninga, skulle ein tru at det ville føre til færre tilfelle og dødsfall av spiserørskreft. Tal frå Kreftregisteret ([3](#)) og Dødsårsaksregisteret ([5](#)) tyder på det motsette.

Figur 1 viser at talet på nye tilfelle (insidens) av spiserørskreft er meir enn tredobla sidan omeprazol først vart tilgjengeleg i Noreg i 1989. Samstundes er spiserørskreft som underliggande dødsårsak meir enn dobla. Sjølv om mykje av auken skuldast ei større og eldre befolkning, viser aldersjusterte ratar endå tydelegare at innføringa av protonpumpehemmarar ikkje har gjeve merkbar gunstig effekt på befolkningsnivå. Faktisk var det teikn til svak reduksjon i både insidens og dødelegheit av spiserørskreft fram til 1989, mens trenden har snudd etter dette (figur 2).

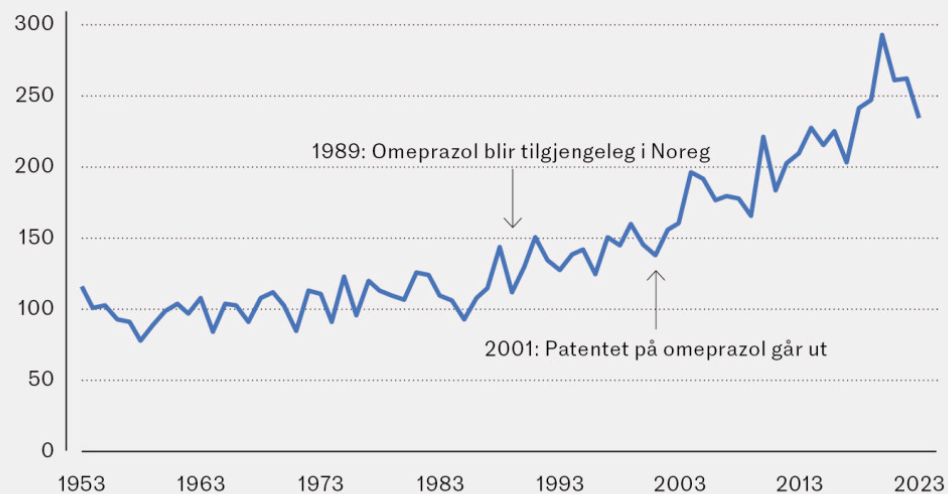
Figur 1A

Nye tilfelle av spiserørskreft

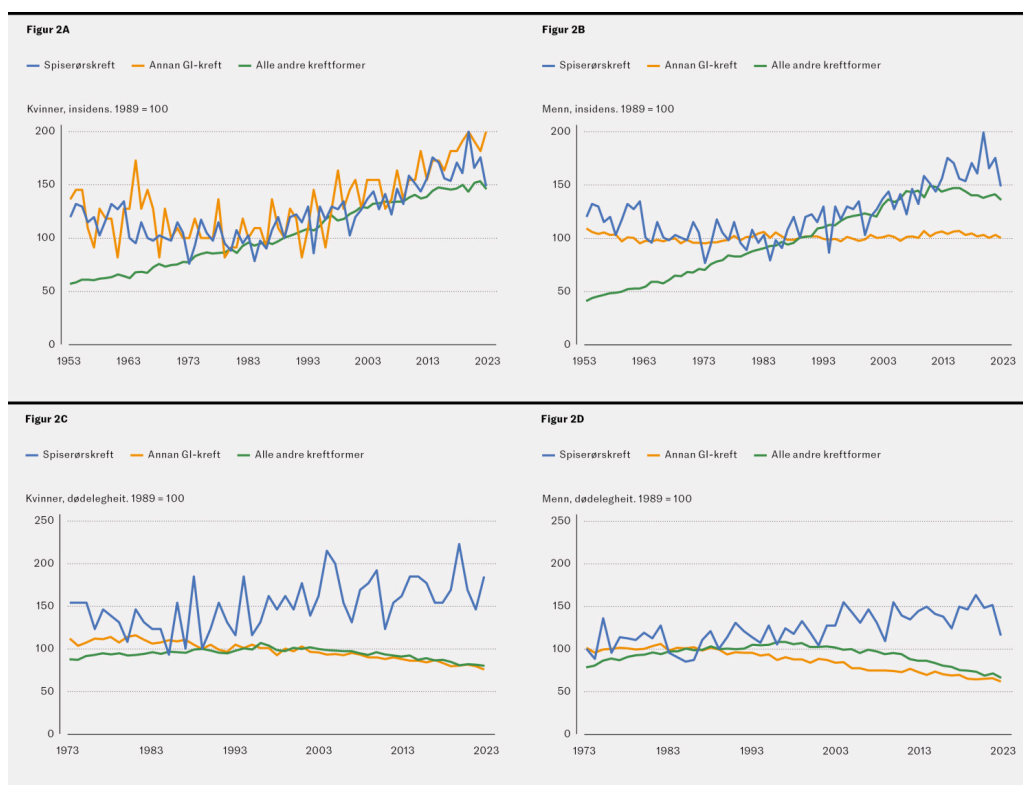


Figur 1B

Tal på døde av spiserørskreft



Figur 1 Tal på nye tilfelle av spiserørskreft og spiserørskreft som underliggende dødsårsak i Noreg sidan 1953. Forskriving av protonpumpehemmarar vart truleg stimulert ytterlegare av generisk konkurranse etter at patentet på omeprazol gjekk ut i 2001. Tal frå Kreftregisteret og Dødsårsakregisteret (3, 5).



Figur 2 Utviklinga i aldersstandardisert insidens- og dødelegheitsrate relativt til 1989 av spiserørskreft, annan kreft i fordøyingssystemet og alle andre kreftformer i Noreg fordelt på menn og kvinner. Året då den første protonpumpehemmarar (omeprazol) vart lansert, 1989, er sett til 100. For dødelegheit er aldersstandardiserte tal berre tilgjengelege etter 1971. Tall frå Kreftregisteret og Dødsårsakregisteret (3, 5).

Samanlikna med aldersstandardisert insidens og dødelegheit av andre kreftformer, har utviklinga for spiserørskreft for menn gått i negativ retning etter at protonpumpehemmarar vart tilgjengelege (figur 2). Før 1989 var insidens- og mortalitetsutviklinga som for annan kreft i fordøyingssystemet, og betre enn for alle andre kreftformer samla. I perioden 2020–23 var insidensraten for spiserørskreft hos menn i gjennomsnitt 66 % høgare enn i 1987–89, mot berre 4,4 % høgare for all annan kreft i fordøyingssystemet. Etter 1989 har den aldersstandardiserte dødelegheita av spiserørskreft auka, medan den har gått ned for alle andre kreftformer, inkludert annan kreft i fordøyingssystemet.

«Samanlikna med aldersstandardisert insidens og dødelegheit av andre kreftformer, har utviklinga for spiserørskreft for menn gått i negativ retning etter at protonpumpehemmarar vart tilgjengelege»

For kvinner har utviklinga i aldersstandardisert insidens av spiserørskreft vore tilsvarande den for annan kreft i fordøyingssystemet både før og etter 1989, mens dødelegheita har hatt ein meir negativ utvikling enn andre kreftformer samla. For begge kjønn totalt er aldersstandardisert dødelegheit for spiserørskreft 26 % høgare i 2021–23 enn i 1987–89, mens den er 33 % lågare for alle dødsårsaker samla.

I Sverige og Danmark har utviklinga i insidens vore tilsvarande som for Noreg (6). For adenokarsinom i spiserøret har det i USA vore ein auke i insidens som har overgått melanom, bryst- og prostatakreft (7).

Andre risikofaktorar

Kan fleire tilfelle av spiserørskreft forklarast med endring i andre kjende risikofaktorar? Både alkohol (særleg brennevin) og tobakksrøyking er assosiert med plateepitelkarsinom i spiserøret, men i mindre grad med adenokarsinom [\(4\)](#). Med tanke på at det var 7 % daglegrøykarar i Noreg i 2023 mot 36 % i 1989 [\(8\)](#), må verknaden av andre risikofaktorar enn sigarettøyking ha blitt tilsvarende større. Ein auke i snusbruk kan kanskje spele inn. Interessant nok har adenokarsinom blitt den vanlegaste kreftforma i spiserøret dei siste tiåra, medan det tidlegare var mest vanleg med plateepitelkarsinom [\(4\)](#).

Omsetnaden av alkohol totalt auka med 25 % i perioden 1989–2023, men for brennevin var det ein reduksjon på 20 % i same periode [\(9\)](#). Det har ikkje vore nokon påfallande auke i personar med problematisk alkoholforbruk, definert som AUDIT > 16 (AUDIT = Alcohol Use Disorders Identification Test). I 2023 gjaldt det 1,4 % av befolkninga [\(10\)](#).

Alvorleg overvekt kan auke risikoen for spiserørskreft indirekte ved å føre til reflukssjukdom, og frå 1998 til 2019 auka delen innbyggjarar med fedme frå 6 % til 13 % [\(11\)](#). Dette er neppe nok til å forklare tala over. I ein studie frå Sør-Korea fann ein til og med at aukande overvekt var assosiert med lågare insidens av spiserørskreft [\(12\)](#).

Motstridande dokumentasjon

På spørsmålet om behandling av refluks kan førebygge spiserørskreft, har ulike metaanalysar konkludert ulikt, også når det gjeld Barretts øsofagus. I ein stor registerstudie frå dei fem nordiske landa, publisert i 2018, fann forskarar at både magesyrehemmande og kirurgisk behandling av refluks førte til at risikoen for adenokarsinom i spiserøret vart redusert til den generelle bakgrunnsrisikoen [\(13\)](#). Denne studien vart trekt attende etter at ein feil i den statistiske metoden vart oppdaga. Nye analysar viste at det ikkje var mogeleg å påvise at medikamentell eller kirurgisk behandling av refluks verka inn på insidensen av spiserørskreft.

Det kan vere utfordrande å tolke resultat frå observasjonsstudiar der ein ser på samanheng mellom protonpumpehemmarar og kreft i spiserøret. Forfattarane av ein metaanalyse frå 2023 slår fast at magesyrehemmande behandling korkje vernar mot eller er ein risikofaktor for spiserørskreft [\(14\)](#). Det store problemet er at det er vanskeleg å skilje mellom risiko på grunn av medisinen og underliggende refluks. I ein studie basert på data som omfatta heile den svenske befolkninga, fann forfattarane at pasientar som brukte protonpumpehemmarar profylaktisk mot bløding i magesekken på grunn av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID), hadde ein nær tre gonger auka risiko for spiserørskreft [\(15\)](#). Ettersom NSAID-midler har dokumentert vernande effekt mot denne kreftforma, skulle ein i utgangspunktet forvente lågare førekomst i pasientgruppa. I ein annan studie, også basert på tilsvarende

svenske befolkningsdata, fann forfattarane at insidensen av adenokarsinom i spiserøret vart redusert med 20 % etter at ein avslutta langvarig bruk av protonpumpehemmarar (16).

«Det store problemet er at det er vanskeleg å skilje mellom risiko på grunn av medisinen og underliggende refluks»

Det er viktig å presisere at dette er observasjonsstudiar. Tala frå kreft- og dødsårsaksregistra presentert i figurane her er økologiske, og vi kan ikkje vite om auken i spiserørskreft skjedde blant dei som brukte protonpumpehemmarar eller ikkje. Det er altså ikkje grunnlag for å slå fast årsakssamanheng. På den andre sida er det heller ikkje vist i nokon randomisert studie at protonpumpehemmarar vernar, sjølv ikkje ved Barretts øsofagus. Det er usikkert om det av praktiske og etiske grunnar er mogeleg å gjennomføre tilstrekkeleg store randomiserte studiar for å avklare problemstillinga.

I ein stor randomisert studie i regi av produsenten av omeprazol vart førekomsten av spiserørskreft undersøkt i fire grupper som fekk esomeprazol i høg eller låg dose, med eller utan acetylsalisylsyre (17). Median oppfølgingstid var 8,9 år, og 2 557 pasientar med Barretts øsofagus vart rekrutterte. Høg dose esomeprazol saman med acetylsalisylsyre skilde seg ut med lågare insidens av adenokarsinom i spiserøret. For dei andre gruppene var det ingen signifikant forskjell. Det var altså berre førebyggjande effekt av høg dose protonpumpehemmarar saman med acetylsalisylsyre.

Mogelege mekanismar

Gastrin er eit hormon med anabole effektar. Det bidreg mellom anna til hypertrofi av enterokromaffinliknande celler, som bidreg til at magesyreproduksjonen kjem tilbake i forverra form ved seponeringsforsøk av protonpumpehemmarar. Det er postulert at protonpumpehemmarindusert hypergastrinemi kan utløyse ulike typar kreft i fordøyingsorgana, særleg i magesekken (18). Kanskje gjeld dette også kreft i spiserøret.

Protonpumpehemmarar gjev svært effektiv demping av symptom i spiserøret som er forårsaka av magesyre. Kanskje kan den opplevde betringa føre til at ein får større toleranse for ikkje-sure oppstøyt som kan bidra til kreftrisikoen. Magesyrehemminga kan føre til at pasientar med refluks i mindre grad set i verk ikkje-medikamentelle tiltak mot refluks.

Kan overdiagnostikk forklare auken i spiserørskreft? Kan fleire gastroskopiar vere grunnen til at meir kreft blir oppdaga? Kan det vere feil eller endring i måten kreft i magesekken blir klassifisert? Har det vore reklassifisering av plateepitelkarsinom som adenokarsinom? Ein amerikansk analyse konkluderer med at det er ein reell auke i sjukdomsbyrden frå adenokarsinom i spiserøret, dels fordi auken har vore så markant, dels fordi auken berre er sett der adenokarsinom i spiserøret typisk oppstår, det vil seie i nedre tredel (19).

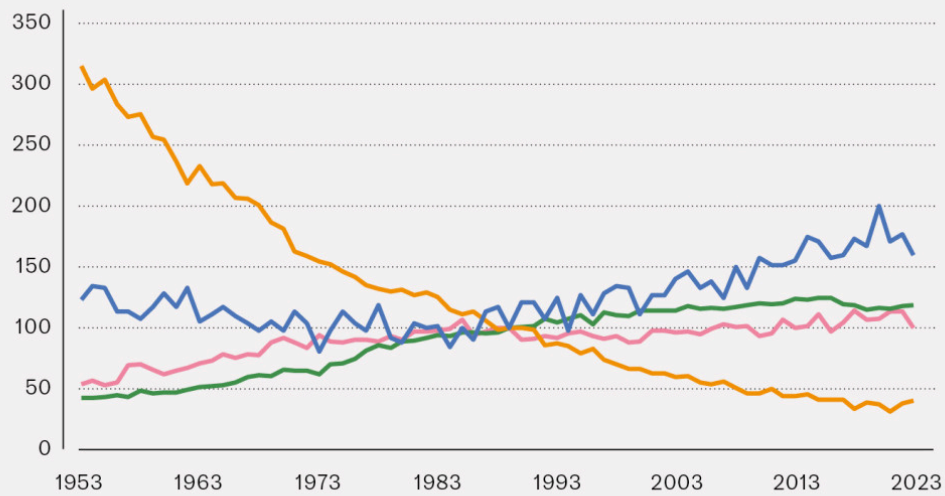
Meir ein risikofaktor enn førebyggande

Dersom protonpumpehemmarar har førebyggande effekt mot kreft i spiserøret, har det ikkje slått ut i ønska utvikling i kreftstatistikken i Noreg. Auka insidens og dødelegheit for spiserørskreft, samstundes med reduksjon i andre risikofaktorar, gjev mistanke om at langvarig bruk av protonpumpehemmarar ikkje har førebyggande effekt, men snarare er ein risikofaktor. Vi treng meir kunnskap for å sikkert kunne anbefale fast bruk av protonpumpehemmarar som profylakse mot spiserørskreft. Lindring av symptom som ikkje kan behandlast på andre måtar, framfor kreftforebygging, bør vere årsak til fast bruk (figur 3).

Figur 3A

— Spiserør — Magesekk — Tjukk-/endetarm — Bukspyttkjertel

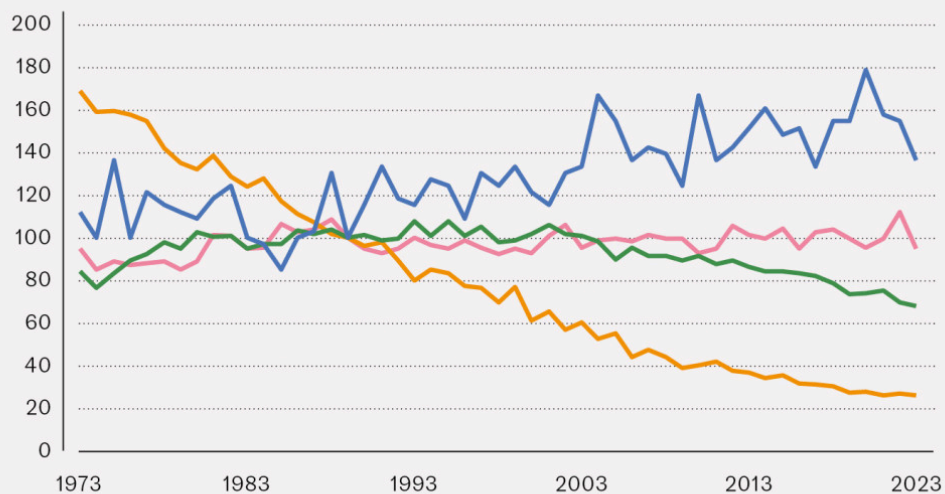
Insidens, 1989 = 100



Figur 3B

— Spiserør — Magesekk — Tjukk-/endetarm — Bukspyttkjertel

Dødelegheit, 1989 = 100



Figur 3 Utviklinga i aldersstandardisert insidens- og dødelegheitsrate relativt til 1989 av ulike kreftformer i fordøyingssystemet. For dødelegheit er aldersstandardiserte tal berre tilgjengelege etter 1971. Tall frå Kreftregisteret og Dødsårsakregisteret (3, 5).

REFERENCES

1. Folkehelseinstituttet. Legemiddelregisteret. <https://statistikk.fhi.no/lmr> Lest 18.10.2024.

2. Raknes G, Giverhaug T. Problematiske protonpumpehemmere. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0414. [PubMed][CrossRef]
3. Kreftregisteret. Statistikkbank. <https://sb.kreftregisteret.no/> Lest 5.8.2024.
4. BMJ Best Practice. Oesophageal cancer. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1029> Lest 18.10.2024.
5. Folkehelseinstituttet. Dødsårsaksregisteret. <https://statistikkbank.fhi.no/dar/> Lest 5.8.2024.
6. Larønningen S, Arvidsson G, Bray F et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 9.4. <https://nordcan.iarc.fr/> Lest 18.10.2024.
7. Arshad HMS, Farooq U, Cheema A et al. Disparities in esophageal cancer incidence and esophageal adenocarcinoma mortality in the United States over the last 25-40 years. World J Gastrointest Endosc 2023; 15: 715–24. [PubMed][CrossRef]
8. Statistisk sentralbyrå. 05307: Dagligrøykere og av-og-til-røykere, etter kjønn og alder (prosent) 1973 – 2023. <https://www.ssb.no/statbank/table/05307> Lest 18.10.2024.
9. Statistisk sentralbyrå. 05307: 04188: Omsetning av alkoholholdige drikkevarer 1851 - 2023. <https://www.ssb.no/statbank/table/04188/> Lest 18.10.2024.
10. Bye EK, Rossow IM. Alkoholbruk i den voksne befolkningen. <https://www.fhi.no/le/alkohol/alkoholinorge/omsetning-og-bruk/alkoholbruk-i-den-voksne-befolkningen/> Lest 18.10.2024.
11. Statistisk sentralbyrå. 06181: Levevaner (prosent), etter levevane, kjønn, alder, statistikkvariabel og år. <https://www.ssb.no/statbank/table/06181/> Lest 18.10.2024.
12. Kwon MJ, Kang HS, Choi HG et al. Risk for Esophageal Cancer Based on Lifestyle Factors-Smoking, Alcohol Consumption, and Body Mass Index: Insight from a South Korean Population Study in a Low-Incidence Area. J Clin Med 2023; 12: 7086. [PubMed][CrossRef]
13. Maret-Ouda J, Wahlin K, Artama M et al. Risk of esophageal adenocarcinoma after antireflux surgery in patients with gastroesophageal reflux disease in the nordic countries. JAMA Oncol 2018; 4: 1576–82. [PubMed][CrossRef]
14. Kasiri K, Sherwin CMT, Rostamian S et al. Assessment of the relationship between gastric-acid suppressants and the risk of esophageal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. Curr Ther Res Clin Exp 2023; 98: 100692. [PubMed][CrossRef]

15. Brusselaers N, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance proton pump inhibition therapy and risk of oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol* 2018; 53: 172–7. [PubMed][CrossRef]
 16. Holmberg D, Mattsson F, Xie S et al. Risk of gastric and oesophageal adenocarcinoma following discontinuation of long-term proton-pump inhibitor therapy. *J Gastroenterol* 2022; 57: 942–51. [PubMed][CrossRef]
 17. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet* 2018; 392: 400–8. [PubMed][CrossRef]
 18. Waldum H, Mjølnes P. The central role of gastrin in gastric cancer. *Front Oncol* 2023; 13: 1176673. [PubMed][CrossRef]
 19. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 142–6. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 12. desember 2024. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.24.0480

Mottatt 9.9.2024, første revisjon innsendt 17.10.2024, godkjent 18.10.2024.

Copyright: © Tidsskriftet 2026 Downloaded from tidsskriftet.no 2 januar 2026.