



Brev til redaktøren

Innlegg på inntil 400 ord, eventuelt knyttet til tidligere publisert stoff, sendes tidsskriftet@legeforeningen.no. Redaksjonen forbeholder seg retten til å foreta redaksjonelle endringer.

Dosering av protonpumpehemmere

Gastroøsofageal reflukssykdom er en meget vanlig tilstand. Den behandles best med såkalte protonpumpehemmere, som effektivt hemmer H^+/K^+ -ATPase i ventrikkelens parietalceller. Medikamentgruppen protonpumpehemmere har i flere år vært blant de mest solgte medikamenter på verdensbasis. Odd Brørs omtaler i Tidsskriftet nr. 18/2006 aspekter rundt dosering av protonpumpehemmere (1). Artikkelen har alvorlige mangler.

Artikkelen angir fire hovedbudskap. Det første er i og for seg greit. Det andre budskapet er at «for sterk hemning av syresekresjon øker risikoen for kreft i oesophagus og ventrikkelen» (1). Det foreligger ingen dokumentasjon hos menneske for at for sterk hemning av syresekresjon øker risikoen for kreft i oesophagus. Når det gjelder kreft i ventrikkelen, er det hos rotter vist at vedvarende hypergastrinemi kan føre til karsinoid i ventrikkelen, men det er aldri vist at dette har ført til dysplasi eller invasivt karsinoid hos mennesker. Dette budskapet savner derfor etter vår mening dokumentasjon både i artikkelen og i litteraturen for øvrig. Hvis Brørs har slik dokumentasjon, bør den snarest komme det medisinske miljø til gode.

Det tredje hovedbudskapet er at «bruk av protonpumpehemmere for å redusere syresekresjon bør skje ved individuell dosetilpasning basert på effekt på pH i mageinnhold eller kromogranin A i blod». Disse utsagn ligger svært langt fra klinisk praksis. Doseringen bør skje ut fra klinisk respons på symptomer. Monitoreringen av intragastrisk pH krever spesielle pH-sonder, og oss bekjent finnes ingen studier om reflukssykdom som underbygger forfatterens syn når det gjelder dosetilpasning basert på bestemmelse av kromogranin A.

Det siste hovedbudskapet er at «genotyping av CYP2C19 kan grovt forutsi dosebehovet av protonpumpehemmere hos raske, intermediære og langsomme omsettere». At CYP2C19-polymorfisme kan influere på den syresekresjonshemmende effekt av protonpumpehemmere, er riktignok vist i korttidsstudier, men oss bekjent er det ikke noen studier som har vist at genotyping har hatt betydning for dosering ved reflukssykdom. Hvorvidt en slik praksis er kostnadseffektiv, er heller ikke problematisert.

Brørs angir videre en anbefaling om at

pasienter med milde symptomer, refluks uten øsofagitt eller mild øsofagitt først bør prøve H_2 -blokker. Dette er også et forlatt syn som verken deles av Kunnskapssenteret (2) eller som gjenspeiles i de foreslåtte reglene for refusjon for medikamenter ved reflukssykdom.

Artikkelen er ikke bare ubalansert, det må også vurderes om den ivaretar et nødvendig krav til varsomhet. Vi får en rekke henvendelser fra pasienter hver gang det hevdes i mediene at protonpumpehemmere fører til kreft.

**Knut E.A. Lundin
Kjell Kett**
Medisinsk avdeling
Rikshospitalet-Radiumhospitalet

Litteratur

1. Brørs O. Dosering av protonpumpehemmere. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2397–9.
2. Vurdering av forskjeller i effekt av legemidler til behandling av gastroøsofageal reflukssykdom (GØRS). Oslo: Kunnskapssenteret, 2006.

O. Brørs svarer:

Knut Lundin & Kjell Kett griper fatt i teksten i hovedbudskapsruten, som er en sterkt forenklet fremstilling. Jeg må gi dem rett i at formuleringen om økt kreftisiko i oesophagus er uheldig. Det fremgår i selve artikkelteksten at det har vært reist *mistanke om* økt risiko for kreft i oesophagus, men dette er ikke tilstrekkelig dokumentert. Når det gjelder ventrikkelkreft, anser jeg det verken for bevist eller motbevist at protonpumpehemmere gir kreft hos menneske. Når protonpumpehemmere kan gi kreft hos rotter, som er en av de dyreartene som brukes i preklinisk toksikologisk testing, og virkningen er assosiert med hypergastrinemi, er det etter min mening meget god grunn til å være forsiktig med *unødvendig høye* doser av protonpumpehemmere, fordi dette øker gastrinnivået. Hvis det er tilstrekkelig effekt av H_2 -antagonister, er dette et aktuelt terapialternativ.

Lundin & Kett hevder videre at protonpumpehemmere doseres etter effekt. Det er strålende hvis de gjør dette, men jeg tror relativt få leger driver med systematisk testing av protonpumpehemmere (eller andre medikamenter for den saks skyld) for å se om lavere dose enn den anbefalte standarddose er tilstrekkelig. Det er ennå altfor liten forståelse av at dosebehovet ved medikamentell behandling er individuelt. Kunnskapssenterets gjennomgang av dokumen-

tasjon (1) er en analyse av utprøvnings med preparatsammenlikninger og ikke undersøkelser av optimal dosering til enkeltpasienter, noe som er hovedfokus i min artikkel.

Genotypebestemmelse av CYP2C19 er ikke veldig dyrt, spesielt hvis man tar i betraktning at kostnadene til medikamentell langtidsbehandling kan reduseres hos en betydelig andel av pasientene. Bruk av unødvendig høye doser øker kostnadene i tillegg til at de biologiske effektene er uklare.

Det hevdes at mer varsomhet er på sin plass for ikke å skremme pasientene. Den tvil som angår sikkerhet av protonpumpehemmere, særlig i høyere dose enn nødvendig, bør ikke skjules for pasientene.

Odd Brørs
Ullevål universitetssykehus

Litteratur

1. Vurdering av forskjeller i effekt av legemidler til behandling av gastroøsofageal reflukssykdom (GØRS). Oslo: Kunnskapssenteret, 2006.

Generika – udokumentert virkning?

I Tidsskriftet nr. 19/2006 stiller Roar Dyrkorn seg helt uforstående til at noen krever å få se den vitenskapelige dokumentasjonen som viser effekten av generika, i dette tilfellet Fosamax versus annet alendronatpreparat (1).

Noen av oss mener det er selvsagt at slik informasjon skal være offentlig tilgjengelig så snart myndighetene har fattet en beslutning basert på premissene. At jurister finner en slik hemmeligholdelse velbegrunnet, må være et uttrykk for en juridisk villfarelse som de lovgivende myndigheter må rydde opp i. Det er å håpe at Sivilombudsmannen ikke vil uttrykke tvil om det.

Dyrkorn bør la helsepolitiske og økonomiske insinuasjoner ligge, inkludert uklare og irrelevante insinuasjoner mot en «nestor» og verbalt skuespill som «mener Falch at virkningen av to identiske molekyler er avhengig av hvem som produserer dem?». Dyrkorn bør heller etterstrebe en korrekt fremstilling av de vitenskapelige forhold. Det er vitenskapelig ukorrekt å påstå at «ekvivalens» i denne sammenhengen er *likhet* mellom medikamenter, slik Dyrkorn uttrykker seg: «inntak av samme mengde skal føre til like plasmaverdier, like