

Syrerelaterede lidelser

Professor Peter Bytzer

Køge Sygehus, Medicinsk Afdeling, Gastroenterologisk Sektion

Syrerelaterede symptomer som halsbrand, sure opstød og dyspepsi (epigastrisk smerte eller ubehag) opleves af mindst en fjerdedel af den voksne danske befolkning hvert år. Symptomerne er i de fleste tilfælde relativt milde, forbigående og ikke udtryk for organskade, men kan hos nogle være den kliniske manifestation for lidelser som peptisk ulcus, refluxsøfagitis eller ventrikelcancer. I Danmark søger 3-4% af befolkningen årligt læge for nyopstået dyspepsi, og syrerelaterede symptomer er kontaktårsagen i 3-5% af alle konsultationer i almen praksis.

Få andre kliniske områder har oplevet en så stor udvikling over de seneste år. I løbet af få årtier er behandlingen af mavesår gået fra at være en kirurgisk specialitet med ventrikelresektioner og vagotomier via medikamentel syrehæmning til at blive kortvarige, helbredende antibiotikakure. Denne udvikling afspejles tilmed i to nobelpriser. I 1988 fik *Sir James Black* prisen blandt andet for beskrivelsen af H₂-receptorerne, som førte til det første effektive syrehæmmende middel, cimetidin, og i 2005 fik de australske forskere *Marshall & Warren* prisen for opdagelsen af *Helicobacter pylori*.

Udviklingen af de syrehæmmende medikamenter revolutionerede behandlingen af syrerelaterede lidelser i 1980'erne og 1990'erne. H₂-blokkere som ranitidin og syrepumpehæmmere (PPI) som omeprazol har været fantastiske kommercielle succeser, som op igennem 1990'erne var de bedst indtjenende lægemidler i verden. Forbruget er eksploderet, og godt 350.000 danskere indløser recept på syrehæmmende medicin om året. Omsætningen har passeret en halv milliard kroner og dermed er dette terapiområde et af de allermost omkostningstunge for Sygesikringen.

Diagnostisk dilemma

Patienten, der har dyspepsi er et klassisk diagnostisk dilemma. Symptomerne er hyppige, og antallet af underliggende årsager er relativt begrænsede; de fleste patienter har temmelig banale lidelser, til gengæld er det vigtigt at finde de få med ulcussygdom eller cancer.

Gastroskopi er fortsat den diagnostiske guldstandard, men ventetider og andre forhold begrænser anvendeligheden. I en række kliniske og beslutningsteoretiske undersøgelser har man belyst forskellige udredningsstrategier, herunder klinisk diagnostik, computerbaserede algoritmer, empirisk syrehæmning og diagnostik baseret på noninvasiv *Helicobacter*-påvisning.

Klinisk diagnostik er upålidelig ved dyspepsi. Hverken praktiserende læger eller gastroenterologer er i stand til med nogen grad af sikkerhed at adskille patienter med symptomer på organisk grundlag - ulcus, cancer, refluxsøfagitis - fra patienter med funktionelle lidelser. Anvendelsen af *Helicobacter*-diagnostik som første trin i håndteringen bygger på en række observationer og antagelser: 1) ulcuspatienter er enten inficerede med *Helicobacter* eller har indtaget ulcerogen medicin, 2) risikoen for malignitet hos patienter uden alarmsymptomer er meget ringe, og 3) eradikationsbehandling af inficerede ulcuspatienter medfører, at symptomerne og recidivtilbøjeligheden forsvinder. I *test and treat*-strategien behandles inficerede patienter med eradikation, og gastroskopi er kun indiceret ved behandlingssvigt.

I en række randomiserede kliniske forsøg, herunder et dansk, har man sammenlignet strategien med endoskopi eller med empirisk PPI og påvist, at den *Helicobacter*-baserede strategi er både omkostningseffektiv og sikker [1]. Forbruget af gastroskopi reduceres til en tredjedel uden at kompromittere sikkerheden. Imidlertid betyder den faldende forekomst af *Helicobacter* og den stigende incidens af refluxsygdom og af idiopatisk ulcussygdom, at denne strategi snart må revurderes, og at empirisk syrehæmning igen kan blive førstevalg [2].

Hvem har gavn af syrehæmning?

Syrehæmning er indiceret som profylakse mod ulcuskomplikation ved behov for ulcerogen medicin. Nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) medfører en firedoblet risiko for ulcusbødning, perforation og død, særligt hos ældre. Op mod 75% af alle indlagte patienter med ulcuskomplikation har indtaget ulcerogen medicin. Livslang PPI-behandling kan derfor være indiceret til patienter, der er i særlig risiko for at få ulcuskomplikation. Også mange refluxpatienter har behov for langtidsbehandling. Særligt ved svær erosiv reflux anbefales dagligt PPI for at mindske komplikationsrisikoen. En del patienter med nonerosiv refluxsygdom kan med fordel tilbydes symptomstyret langtidsbehandling. Det er derimod fortsat kontroversielt, om syrehæmning har effekt hos den store gruppe af patienter med funktionel dyspepsi. I placebokontrollerede undersøgelser har man fundet enten ingen effekt eller et terapeutisk respons i størrelsesordenen 10-15% over det

Faktaboks

Artiklen er skrevet på basis af forfatterens professortilrædelsesforelæsning for at belyse aktive frontlinjeforskningsområder i Danmark

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

	Dag											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Behandling A	P	P	P	P	A	A	A	A	A	A	A	A
Behandling B	P	P	P	P	P	A	A	A	A	A	A	A
Behandling C	P	P	P	P	P	P	A	A	A	A	A	A
Behandling D	P	P	P	P	P	P	P	A	A	A	A	A
Behandling E	P	P	P	P	P	P	P	P	A	A	A	A

Figur 1. Random Starting Day Trial-design. Forsøgsdesign til adskillelse af placebo (P)-respons og respons på aktiv syrepumpehæmmerbehandling (A) ved dyspepsi. Patienten randomiseres til en af fem dobbeltblindede behandlingssekvenser. Responsklassifikation følger forudfastlagte kriterier for symptomlindring i relation til skift til aktiv behandling [3].

typiske placeborespons på 40-50%. For at kunne reducere medicinforbruget til patienter med funktionel dyspepsi var det ønskeligt at kunne finde den undergruppe af patienter, som har egentlig gavn af medicinen. Enkeltpatientundersøgelser, som det danske udviklede design Random Starting Day Trial, er anvendt hertil [3]. En 12-dages-behandling indledes med en kort blindet placeboperiode af 4-8 dages varighed efterfulgt af et randomiseret skift til PPI dag 5, 6, 7, 8 eller 9 (Figur 1). Sande respondere defineres ved et klinisk betydningsfuldt fald i symptomscore i forbindelse med skift til aktiv medicin. I kliniske forsøg har man påvist, at ca. 15% af patienter med funktionel dyspepsi har et sandt respons på syrehæmning [3, 4]. Disse patienter er karakteriseret ved at have samtidige symptomer på gastroøsofageal reflux og/eller lavt pH i øsofagus ved 24-h-pH-måling [4]. Forsøgsdesignet er særlig velegnet til påpejning af placeborespons hos patienter med påstået god effekt af syrehæmning, men er endnu ikke tilstrækkeligt valideret til anvendelse i klinisk praksis.

Symptomstyret behandling

I kliniske undersøgelser med meget tæt symptomovervågning har man dokumenteret, at refluxpatienter relativt hurtigt får tilfredsstillende symptomlindring efter start på PPI. Således angiver en tredjedel af patienterne effekt efter blot en dosis, og to tredjedele har tilfredsstillende effekt efter to dages behandling [5]. Dette gør PPI anvendelige til symptomstyret behandling. Patienten instrueres i at tage en dosis PPI, når refluxsymptomerne vender tilbage, og at fortsætte med en daglig dosis, indtil der er opnået fuld symptomfrihed i 24 timer. I randomiserede undersøgelser af et halvt års varighed har man påvist, at denne behandlingsalgoritme accepteres af patienterne. De fleste symptomepisoder varer under fem dage og fører altså til symptomfrihed efter i gennemsnit fire doser. Herved reduceres forbruget af PPI til mellem en tredjedel og en fjerdedel af daglig dosering [6].

Hvad kommer dyspepsi af?

I takt med en faldende forekomst af *H. pylori* vil andre patofysiologiske faktorer for ulcussygdom få relativt større betydning. Hos skønsmæssigt 20% af ulcuspatienterne findes der ingen

sikre risikofaktorer (idiopatisk ulcus), og resultaterne af nye danske undersøgelser peger på, at kun halvdelen af endoskopisk påviste ventrikel- og duodenalsår er associeret med *Helicobacter*-infektion. Det er derfor ikke længere acceptabelt at behandle patienter med ulcussygdom med eradikationskur uden forudgående *Helicobacter*-test [7]. Der er rapporteret om en stigning både i andelen og i antallet af idiopatiske ulcera. Årsagen til disse ulcera kendes ikke, men andre *Helicobacter*-arter, *Cytomegalovirus*-infektion og Crohns sygdom er foreslået.

Det er uafklaret, hvorfor patienter med funktionel dyspepsi har ondt i maven [8]. Syrehæmning hjælper et lille fåtal, og prokinetika er uden effekt. I farmakoepidemiologiske undersøgelser, hvori man har anvendt receptsekvenssymmetrianalyse, har man ikke kunnet påvise behandlingskrævende dyspepsi i forbindelse med indtagelse af andre lægemidler end NSAID og calciumantagonister, og dyspepsi synes således sjældent at kunne forklare som en lægemiddelbivirkning. I epidemiologiske undersøgelser er der fundet en række associationer til dyspepsi, blandt andet lav socialklasse og psykosociale faktorer, men de patofysiologiske mekanismer bag disse associationer er uafklarede [8].

Langtidsforbrug af syrehæmmende midler

I farmakoepidemiologiske undersøgelser har man påvist, at langt hovedparten af forbruget af syresekretionshæmmende medicin er forklaret af gentagne ordinationer til den samme gruppe patienter. Langtidsbehandling, forstået som mere end et halvt års forbrug, er ganske udbredt og findes hos 2% af den danske befolkning. Disse patienter indtager 80% af den samlede mængde syrehæmmende medicin [9]. Analyser af ordinationspraksis på medicinske afdelinger viser, at 15-25% af alle indlagte på en medicinsk afdeling i Danmark er i behandling med syrehæmmende medicin, oftest en PPI.

En stor del af patienter i langtidsbehandling er ikke udredt efter de kliniske retningslinjer, der foreligger på området. Ofte benyttes en kortvarig behandling med PPI som et diagnostisk værktøj. Hvis patienten oplever effekt af denne behandling, vil det støtte indikationen for fortsat eller gentagen behandling med syrehæmmende medicin. Imidlertid må en del af denne effekt afspejle et placeborespons.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Risiko ved syrehæmning

Det kan forekomme paradoksalt, at vi bruger enorme summer på at bekæmpe et fysiologisk fænomen som mavesyre, som efter alt at dømme ikke giver symptomer, medmindre det regurgiteres til øsofagus eller »kradser« i et mavesår.

Farmakologisk hæmning af syresekretionen kan – i hvert fald teoretisk – afficere absorptionen blandt andet gennem ændret enzymatisk aktivitet og medføre øget risiko for fødeborne infektioner. Der er imidlertid ingen tegn på, at langvarig syrehæmning har nogen klinisk betydning, for så vidt angår assimilation af fødeemner, vitaminer eller sporstoffer. Der synes derimod at være en øget risiko for *Campylobacter*-gastroenteritis og *Clostridium difficile*-infektion ved PPI-behandling. En tidlig rejst mistanke om øget risiko for malignitet i ventriklen efter syrehæmmende behandling har ikke kunnet verificeres, selv efter mere end 20 års brug.

Behandling med PPI bevirker ændringer i ventriklens syresekretion. Efter ophør af mindst otte ugers behandling med PPI er der påvist en øgning af syresekretionen (*acid rebound*) [10]. Denne øgede syresekretion kan muligvis forårsage klinisk betydningsfulde syrerelaterede symptomer, som kunne tænkes at være en af årsagerne både til det stigende forbrug og til tendensen til langtidsbehandling med PPI. Baggrunden for den øgede syreproduktion efter ophør med PPI er ikke kendt i detaljer, men formentlig indgår der en pH-afhængig stigning i gastrinniveauet under syrehæmningen. Varigheden af *rebound*-fænomenet er uafklaret, og der foreligger meget få data til belysning af den kliniske relevans af fænomenet, blandt andet fordi det i kliniske undersøgelser af patienter vil være meget svært at skelne mellem symptomer induceret af *rebound* og symptomer med baggrund i lidelsens naturhistorie.

Korrespondance: Peter Bytzer, Medicinsk Afdeling, Gastroenterologisk Sektion, Køge Sygehus, DK-4600 Køge. E-mail: peter.bytzer@dadlnet.dk

Antaget: 25. april 2007

Interessekonflikter: Forfatteren har modtaget forskningsmidler fra AstraZeneca, Eisai og Janssen-Cilag, honorar som konsulent for AstraZeneca, Eisai, Janssen-Cilag og Wyeth samt honorar for undervisning og andre uddannelsesaktiviteter fra AstraZeneca, Eisai, Janssen-Cilag, Nycomed og Wyeth.

Statusartiklen er skrevet på baggrund af forfatterens tiltrædelsesforelæsning som klinisk professor i intern medicin ved Københavns Universitet, den 2. februar 2007.

Litteratur

1. Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P et al. Helicobacter pylori test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:455-60.
2. Bytzer P. Management of the dyspeptic patient: anything goes? *Am J Gastroenterol* 2006;101:1209-10.
3. Bytzer P, Hansen JM, Rune S et al. Response to acid suppression in dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1485-94.
4. Madsen LG, Wallin L, Bytzer P. Identifying response to acid suppressive therapy in functional dyspepsia using a random starting day trial – is gastro-oesophageal reflux important? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:423-30.
5. Bytzer P, Morocutti A, Kennerly P et al. Effect of rabeprazole and omeprazole on the onset of gastro-oesophageal reflux disease symptom relief during the first seven days of treatment. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1132-40.
6. Bytzer P, Blum A, de Herdt D et al. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:181-8.
7. Bytzer P, Teglbjærg PS, Danish Ulcer Study Group. Helicobacter pylori-negative duodenal ulcers: prevalence, clinical characteristics and prognosis – results from a clinical trial with 2 year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1409-16.
8. Bytzer P, Talley NJ. Dyspepsia. *Ann Intern Med* 2001;134:115-22.
9. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Use of anti-secretory medication: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:577-83.
10. Gillen D, McColl KEL. Problems related to acid rebound and tachyphylaxis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:487-95.

Intraabdominal hypertension og abdominalt kompartmentsyndrom

Reservelæge Morten Sonne & afdelingslæge Jens Hillingsø

Bispebjerg Hospital Research Unit for Anaesthesia and Intensive Care (B.R.A.IN), Afdeling Z, og Rigshospitalet, Abdominalcentret, Kirurgisk Afdeling C

Intraabdominal hypertension (IAH) og abdominalt kompartmentsyndrom (ACS) er sjældne men alvorlige komplikationer i forbindelse med svær intra- og ekstraabdominal sygdom. Selv med korrekt behandling har IAH og ACS høj mortalitet [1].

Definitioner**Intraabdominalt tryk**

Intraabdominalt tryk (IAP) er *steady state*-trykket i det abdominale rum. IAP er respirations- og lejringsafhængigt. Det normale IAP er omkring fem mmHg [2] og 5-7 mmHg hos kritisk syge voksne [3].

Intraabdominal trykmåling

Det intraabdominale tryk måles slutekspiratorisk på crista iliaca ud for midtaksillærlijen, mens patienten ligger i fladt rygleje, og trykmåleren er nulstillet. Patientens abdominalmuskulatur skal være afslappet. Trykket opgives i mmHg.