

Udskrivning af mavesyrehæmmende medicin i almen praksis

Forsvaret: 02-02-2016

Af: [Peter Haastrup](#), cand.med., ph.d.

Dansk resumé

Baggrund

Dyspepsi er hyppigt forekommende i den danske befolkning, idet 15 % inden for en fire ugers periode har oplevet symptomer forenelige med dyspepsi. Studier har vist at dyspepsi er kontaktårsagen i 3-5 % af alle konsultationer i almen praksis. Dyspepsi kan have såvel organiske som funktionelle årsager, men den kliniske diagnose baseret på anamnesen er usikker. Empirisk behandling med syrehæmmende medicin af typen protonpump hæmmere (PPI) bruges ofte som et diagnostisk værktøj i almen praksis. Hvis patienten oplever effekt af behandlingen, tolkes symptomerne som værende syrerelaterede, hvilket støtter indikationen for fortsat eller gentagen behandling med syrehæmmende medicin. Håndteringsstrategien er imidlertid problematisk, da der er dårlig korrelation mellem symptomer og underliggende årsager, og en del af effekten afspejler formentlig et placeborespons. Den hyppigste årsag til dyspepsi er funktionel dyspepsi, som ofte har et fluktuerende forløb. En lindring i symptomerne under behandling med PPI kan således skyldes tilstandens naturforløb og ikke nødvendigvis hæmning af syreproduktionen. Den empiriske behandling med syrehæmmende medicin indebærer derfor risikoen for at igangsætte en unødvendig medicinsk behandling. Yderligere har nyere studier påvist øget syreproduktion og nyopståede syrerelaterede symptomer efter ophør af blot få ugers behandling med syrehæmmende medicin. Der er således risiko for, at selv kortvarig behandling med PPI uden klar indikation skaber et selvvedligeholdende behov for vedvarende behandling. Det kan derfor være vanskeligt at seponere langvarig behandling med syrehæmmende medicin, selvom der ikke er nogen klar indikation for fortsat behandling. Der er dog sparsom viden om strategier for seponering.

Tidligere populationsbaserede studier i Danmark har påvist en betydelig stigning i forbruget af syrehæmmende medicin, og at medicinbrugerne i mere end halvdelen af tilfældene ikke havde en forudgående diagnose på ulcus sygdom eller refluxoesophagitis. Der er imidlertid sket en yderligere fordobling af salget af syrehæmmende medicin siden det beskrevne studie blev afsluttet, og der er således behov for ny viden om udviklingen.

Medicinudskrivelse er ofte resultatet af en konsultation mellem læge og patient. Medicinudskrivelse kan derfor påvirkes af hhv. læge- og patientrelaterede faktorer. Såvel medicinske (comorbiditet, comedicinering) som ikke-medicinske patientrelaterede faktorer (alder, køn, socioøkonomi) er påvist at have en indflydelse på medicinbrug. Studierne har primært fokuseret på enkeltfaktorernes påvirkning af medicinforbrug, men sammenhængene mellem både medicinske og ikke-medicinske patientrelaterede faktorer og udskrivning af syrehæmmende medicin er sparsomt belyst. I den internationale litteratur er læge- og praksiskarakteristika i flere studier fundet associeret til behandlingskvalitet, guideline adhærens og medicinudskrivningsmønster. I Danmark er bl.a. påpeget sammenhænge mellem læge- og praksiskarakteristika og udskrivning af bl.a. luftvejsmedicin. Sammenhængene har imidlertid ikke været undersøgt for udskrivning af syrehæmmende medicin og læge- og praksiskarakteristika.

Formål

Det overordnede formål med projektet var dels at undersøge og analysere ændringer i udskrivning af syrehæmmende medicin i perioden 2001-2011, dels at undersøge hvilke faktorer, der påvirker udskrivning af langtidsbehandling med PPI, samt at vurdere mulighederne for seponering af syrehæmmende medicin uden klar indikation. Formålet med de enkelte delstudier var:

Delstudie 1:

At analysere udviklingen i udskrivning af syrehæmmende medicin i Danmark 2001-2011 og analysere effekten af interventioner rettet mod stigende medicinudgifter og uhensigtsmæssig udskrivning.

Delstudie 2:

At analysere kliniske studier af strategier for seponering af syrehæmmende medicin uden klar indikation.

Delstudie 3:

At analysere patientkarakteristika associeret med påbegyndelse af langtidsbehandling med PPI, samt at analysere ændringer i perioden 2001-2011.

Delstudie 4:

At analysere læge- og praksiskarakteristika associeret med udskrivning af langtidsbehandling med PPI.

Metode

Delstudie 1, 3 og 4 er populationsbaserede studier, der er baseret på udtræk fra nationale registre. I Lægemedeldatabasen defineredes to kohorter af personer, der i hhv. 2001 og 2011 havde indløst deres første recept på PPI. De to kohorter blev fulgt i seks måneder og derefter inddelt i korttidsbrugere og langtidsbrugere afhængigt af, hvor meget PPI de havde indløst i de seks måneder. Som i andre studier blev langtidsbrug defineret som indløsning af mere end 60 definerede døgndoser på seks måneder. Data blev suppleret med oplysninger om det generelle lægemiddelforbrug for kohorterne med særligt henblik på ulcerogen medicin. Oplysninger om diagnoser fra Landspatientregisteret er anvendt til beregning af comorbiditetsindex, samt til at belyse hvorvidt der hos medicinbrugerne kunne identificeres en relevant gastroenterologisk diagnose, primært i form af gastrooesophageal reflux, ulcus eller dyspepsi, ved første indløsning af en recept på PPI. Information om socioøkonomiske forhold er indhentet fra Danmarks Statistik. Fra Yderregisteret er indhentet data om de læger, der har initieret behandlingen med PPI i kohorterne. Delstudie 2 er et systematisk review af kliniske studier, der har undersøgt strategier for seponering af syrehæmmende medicin uden klar indikation. Der blev foretaget en systematisk gennemgang af litteratur identificeret via databaserne PubMed, Embase og Cochrane Library. Litteratursøgningen og udvælgelsen af relevante studier blev foretaget i henhold til de internationale retningslinjer PRISMA og AMSTAR.

Resultater

Delstudie 1 viser, hvorledes den samlede udskrivning af protonpump hæmmere (PPI) steg med 243 % i den undersøgte periode, 2001-2011, på trods af interventioner i form af indførelse af tilskudsændringer til syrehæmmende medicin samt national behandlingsvejledning for patienter med dyspepsi. Mere end en halv million danskere indløste en recept på PPI i 2011, hvor PPI udgjorde 97 % af det samlede forbrug af syrehæmmende medicin. Stigningen skete på trods af en ændring i tilskudsreglerne og en opfordring fra Lægemedelstyrelsen om kritisk stillingtagen til indikation ved behandling med syrehæmmende medicin. Ændringen i tilskudsreglerne gav anledning en umiddelbar økonomisk besparelse på grund af ændringer i udskrivningen af de enkelte subtyper af PPI, men den samlede udskrivning steg vedvarende, tilsyneladende upåvirket af interventionerne.

I det systematiske review i delstudie 2 blev der identificeret seks kliniske studier, der undersøgte seponeringsstrategier for patienter i behandling med syrehæmmende medicin. Alle seks studier var i stand til at identificere et betydeligt antal patienter i langtidsbehandling uden klar indikation. Der var væsentlige forskelle i studiedesign og seponeringsstrategi mellem de inkluderede studier, hvor mellem 14 og 64 % af patienterne var i stand til at ophøre eller reducere dosis af den syrehæmmende behandling uden forværring af symptomer. Den største succesrate fremkom i de studier, hvor patienterne skulle nedtrappe behandlingen fremfor at ophøre brat.

Delstudie 3 viser, at antallet af førstegangsbbrugere af PPI steg fra 80.310 i 2001 til 128.897 i 2011 (60 % stigning). Når der tages højde for befolkningstilvæksten svarer det til en incidensrate på 15,2/1000 i 2001 og 23,2 i 2011, og dermed en incidensrateratio på 1.53. Fra 2001 til 2011 steg mængden af PPI udskrevet til førstegangsbbrugere ved første recept med 44 %, og andelen af førstegangsbbrugere, der opfyldte kriterierne for langtidsbrug efter seks måneder steg fra 27,1 % i 2001 til 37,6 % i 2011.

Analyserne af patientkarakteristika ved påbegyndelse af behandling med PPI illustrerer, at kun 2 % af førstegangsbbrugere i 2011 havde en indicerende diagnose i form af enten gastrooesophageal reflux eller ulcus registreret. Op mod 19,4 % af patienterne var samtidig i behandling med ulcerogen medicin. Fra 2001 til 2011 er andelen af førstegangsbbrugere med en øvre gastrointestinal diagnose registreret i Landspatientregisteret faldet, mens der er en større andel, der var i samtidig behandling med ulcerogen medicin. Målt ved Charlson score havde førstegangsbbrugere i 2011 lavere grad af comorbiditet

sammenlignet med førstegangsbrugere i 2001. Endvidere viser studiet, at førstegangsbrugere af PPI i 2011 med lav socioøkonomisk status i form af lav indkomst og kort uddannelse havde signifikant større odds for at blive langtidsbrugere i løbet af seks måneder sammenlignet med patienter med en lang uddannelse og høj indkomst, på trods af at analyserne tog højde for forskelle i sygelighed og medicinforbrug blandt socioøkonomiske grupper.

Analyserne af lægekarakteristika associeret med påbegyndelse af langtidsbehandling med PPI i delstudie 4 viser, at i såvel 2001 som i 2011 var det i ca. 70 % af tilfældene en praktiserende læge, der påbegyndte behandlingen med PPI. Desuden viser delstudie 4, at førstegangsbrugere af PPI i 2011, hvor behandlingen var initieret af en mandlig praktiserende læge eller en praktiserende læge over 55 år, havde signifikant højere odds for at indløse PPI svarende til langtidsbehandling indenfor seks måneder sammenlignet med de førstegangsbrugere af PPI, hvor behandlingen var initieret af en kvindelig praktiserende læge eller en yngre praktiserende læge. Sammenhænge var konsistente, selvom analyserne tog højde for forskelle i patientpopulation blandt yngre og ældre og mandlige og kvindelige praktiserende læger. Der blev ikke fundet sammenhæng mellem påbegyndelse af langtidsbehandling med PPI og andre praksis karakteristika i form af f.eks. praksisorganisation (solo- eller flermandspraksis), antal patienter pr. læge eller praksis' beliggenhed i by eller land.

Konklusioner

Forbruget af syrehæmmende medicin i Danmark er steget kraftigt gennem de senere år og med en større tilvækst end tidligere. Ændringen i reglerne for tilskud til syrehæmmende medicin ser ud til at have været effektiv til at ændre udskrivningsmønstret af de enkelte subtyper af medicinen og dermed fremme ordination af det billigste præparat. Hverken tilskudsændringen, introduktion af klinisk retningslinjer eller opfordring om kritisk stillingtagen til indikation ved ordination har dog umiddelbart dæmmet op for den samlede stigende udskrivning af PPI.

Fra 2001 til 2011 er antallet af nye PPI-brugere steget markant, og årsagen til stigning i det samlede forbrug af PPI skal derfor nu ikke længere udelukkende findes i antallet af langtidsbrugere. Ved påbegyndelse af behandling med PPI, som de praktiserende læger i 70 % af tilfældene står for, er det kun ganske få procent af patienterne, der har en ulcus- eller refluxdiagnose, der kan indicere behandling. Altså tyder det på, at PPI-behandling i de fleste tilfælde sker baseret på symptomer og ikke objektive fund. At påbegyndelse af langtidsbehandling med PPI er selvstændigt associeret med lav socioøkonomisk status tyder på, at der er en social skævvridning af PPI-forbruget. Sammenholdt med fundene af at påbegyndelse af langtidsbehandling med PPI også er selvstændigt associeret med lægekarakteristika, kan det konkluderes at PPI-behandling bruges forskelligt og er påvirket af andre faktorer end patientens diagnoser.

Det systematiske review af seponeringsstrategier for PPI viste, at det også i en klinisk kontekst er muligt at identificere et betydeligt antal patienter i langtidsbehandling med PPI uden klar indikation. Flere forskellige strategier kan være effektive for disse patienter til at ophøre med behandlingen. Nedtrapning ser ud til at være mere effektivt end brat ophør, hvilket kan afspejle den kliniske relevans af rebound hypersekretion af mavesyre induceret af længere tids behandling med PPI.

Relaterede publikationer (links):

Rapidly increasing prescribing of proton pump inhibitors despite interventions: a nationwide observational study <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13814788.2014.905535#.Vw9iaE1-PIU>

Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review
<http://fampra.oxfordjournals.org/content/31/6/625.long>

Medical and non-medical predictors of initiating long-term use of proton pump inhibitors: a nationwide cohort study of first-time users during a 10-year period
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.13649/abstract;jsessionid=FB02EAF5F31AB1CC93FECDF47F48831F.f01t01>

General practice variation when initiating long-term prescribing of proton pump inhibitors: a nationwide cohort study <http://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12875-016-0460-9>

Opdateret: 18-08-2016