

# Hvad er evidensen for at PPI beskytter mod NSAID-induceret mavesår? En metaanalyse af 4 RCT-studier



Forskningstræningshold 53:

Anders, Emil og Troels

Vejleder: Annemette Bondo Lind

Ass. Professor, PhD Health Science and Psychology

## Indholdsfortegnelse

<u>Ordliste</u>	<u>3</u>
<u>Baggrund</u>	<u>4</u>
<u>Metode</u>	<u>5</u>
<u>Resultater</u>	<u>7</u>
<u>Diskussion</u>	<u>16</u>
<u>Litteraturliste</u>	<u>22</u>

## **Ordliste**

NSAID: Non-steroid antiinflammatorisk drug.

PPI: Protonpumpehæmmer.

EMA: European Medicines Agency.

AK: Antikoagulantika (blodfortyndende).

DSAM: Dansk Selskab for Almen Medicin.

COX: cyklooxygenaser.

GI: det gastrointestinale organsystem.

H.Pylori: Helicobacter Pylori bakterien.

RCT: Dobbeltblindet randomiseret placebokontrolleret parallelgruppe studie.

SSRI: En antidepressiv medicin type, Selektive Serotonin Reuptake Inhibitor.

## Baggrund

Vi oplever i almen praksis, at en individuel risikoprofil til vurdering af, hvornår protonpumpehæmmere (PPI) skal startes, hos patienter med behov for fast non-steroid antiinflammatorisk drug (NSAID), ikke altid er let. Vi ved at vi kan beskytte med PPI, men hvor meget beskytter det, og hvad er evidensen egentlig for beskyttelsen? Derfor ønsker vi at belyse evidensen for PPI-beskyttelse mod mavesår, ved samtidig fast dosering af ikke-selektive NSAID.

Baggrunden for studiet er, at NSAID bruges ved patienter med fx reumatologiske lidelser som effektiv antiinflammatorisk og smertestillende præparat, men der er risiko for udvikling af mavesår og andre bivirkninger ved længerevarende brug<sup>1</sup>. PPI kan halvere risiko for mavesår ved samtidig NSAID-brug, og er derfor anbefalet ved fast brug af NSAID, men PPI kan også give bivirkninger ved langtidsbehandling<sup>1</sup>.

European Medicines Agency (EMA) har beskrevet specifikke indikationer for PPI, og anbefaler PPI profylakse mod NSAID-associeret mavesår hos risikopatienter<sup>1</sup>. Risikofaktorer ved NSAID-behandling er alder (specielt > 60 år), tidligere ulcus, tidligere ulcusblødning/perforation, dyspepsi, anden systemsygdom (herunder særlig diabetes og hjertekar-sygdom), anden samtidig behandling (SSRI, trombocyttagresionhæmmere, AK-behandling, systemisk glukokortikoid)<sup>1</sup>.

Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) har lavet en klinisk vejledning om dyspepsi og gastroøsofageal refluxsygdom hos voksne. Her de belyser, hvornår langtidsbrug af PPI er indiceret, ligesom de anbefaler opfølgning af patienten i fast PPI-behandling, og foreslår en årsstatus til vurdering af om PPI skal fortsætte eller ophøre<sup>2</sup>.

Livstidsrisikoen for at udvikle et mavesår er omkring 10 %<sup>3</sup>. Mavesår, dvs. et sår i mucosa i ventriklen eller duodenum, kan opstå hvis beskyttelsesfaktorerne ændres, eller af ydre påvirkning. De fleste mavesår-tilfælde skyldes infektion med *H.pylori*, dog mener man, at omkring 30 % af alle mavesår er forårsaget af NSAID, og denne andel er stigende<sup>4</sup>. NSAID hæmmer enzymerne cyklooxygenaser (COX) type 1 og/eller 2 i varierende grad<sup>4</sup>, hvilket hæmmer overproduktionen af en række prostaglandiner, som står for inflammationen i den akutte fase. Prostaglandinerne kan dog efterfølgende være med til at dæmpe inflammationen<sup>5</sup>, og langvarig brug af NSAID giver risiko mavesår<sup>4</sup>, hvorfor langvarig NSAID-brug sjældent anbefales. COX-1 dannes i flere væv, bl.a. i ventrikelmucosa og bevarer mucosabarriere ved

at stimulere mucus-produktion og øge epitelcelle-dannelsen<sup>4,6</sup>. COX-2 dannes især ved inflammation, og fremmer dannelsen af nociceptiv prostaglandin E2, og påvirker derved smerteoplevelsen. Der findes forskellige slags NSAID, både non-selektive og selektive COX-hæmmere, og dette afgør præparaternes virkning og bivirkning<sup>6</sup>. De alvorligste bivirkninger er gastrointestinale<sup>4</sup>. Non-selektive NSAID er fx ibuprofen, diclofenac og naproxen<sup>6</sup>, hvor ibuprofen er første valg, og bør bruges i lavest mulige dosis og kortest mulige tid<sup>7</sup>. Indikationen er smerter med inflammatorisk komponent<sup>7</sup>. Selektive COX-2-hæmmere fx celecoxib bruges ofte kun til reumatologiske patienter med øget risiko for gastrointestinalblødning eller mavesår, da der er øget risiko for trombose ved hjertesygge patienter<sup>6</sup>.

PPI virker ved at hæmme parietalcellernes protonpumper irreversibelt, syresekretionen hæmmes derfor indtil der er dannet nye protonpumper (24-48 timer). Ved standarddosis af PPI vil den daglige syreproduktionen hæmmes 80-95 %. De senere år er man begyndt at påpege mulige bivirkninger til PPI-behandling, såsom B12 mangel, Clostridium difficile infektion, pneumoni, frakturer og nyreskader, men evidensen er indtil nu sparsom og inkonklusiv<sup>8</sup>.

Både PPI og NSAID-præparater er at finde på sundhedsstyrelsens seponeringsliste<sup>9</sup>, derfor er det vigtigt at have fokus på unødigt langvarig behandling af begge præparater i almen praksis.

## Metode

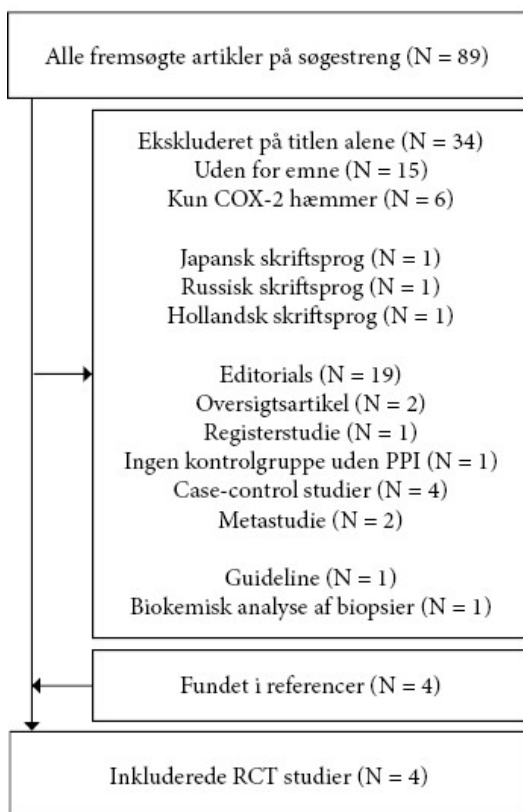
Til dette litteraturstudie har vi været særligt begrænsede på tid, og derfor tog vi på forhånd en beslutning om at fokusere vores søgning væsentligt i forhold til, hvad der ellers er normal praksis indenfor forskningsarbejde; at søge smalt. Vi besluttede kun at bruge PubMed og fandt i alt kun 89 artikler på følgende korte søgestreng: (PPIs[Title] OR PPI[Title] OR proton-pump inhibitor\*[Title] OR proton pump inhibitor\*[Title]) AND (NSAID\*[Title] OR Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug\*[Title] OR Ibuprofen\*[Title] OR COX[Title] OR Cyclooxygenase\*[Title]). Bemærk at vi har benyttet "AND" og i øvrigt ikke særligt mange omskrivninger af de kun to dele af søgestrengen, fx ingen præparatnavne på de PPI'er.

Mange studier var uden for emnet, alene på titlen ekskluderede vi 34 artikler, yderligere 15 blev ekskluderet efter at have læst abstract, og 6 studier var angående COX-2 som ikke længere benyttes rutinemæssigt. Tilbage var 19 editorials, 2 oversigtsartikler, 1 registerstudie, 4 case-kontrolstudier, 2 metastudier, 1 guideline, 1 biokemisk analyse af biopsier og 3 artikler på hhv.

japansk, hollandsk og russisk skriftsprog. Vi valgte ikke at bruge ressourcer på at oversætte de tre sidstnævnte.

Vi ønskede høj kvalitet af studierne, og da de mange case-kontrolstudier var af meget svingende kvalitet, valgte vi i stedet at kigge studiernes referencer igennem efter mulige RCT-studier. I to studier fik vi identificeret referencer til hver to randomiserede placebokontrollerede studier (RCT), og da disse i alt fire RCT-studier var nogenlunde sammenlignelige, valgte vi at inkludere disse i vores litteraturstudie. Vi fik ikke fremsøgt disse fire RCT-studier på søgestrengen, da den var stærkt begrænset. Se Figur 1.

Figur 1:



## Resultater

Artiklerne nedenfor var det endelige resultat af vores RCT-studier baseret på litteratursøgningen (Tabel 1). Nedenfor gennemgår vi de vigtigste budskaber i de enkelte artikler.

**Tabel 1:** Artikeloversigt over resultatet af litteratursøgningen.

Forfatter	År	Design	Sted	Population	Kvinder	Gnms. alder	Endepunkter
Ekström et al <sup>10</sup>	1996	RCT	18 hospitaler i Finland, Norge og Sverige	Omeprazol: 85 Placebo: 90	Omeprazol: 54 Placebo: 67	Omeprazol: 58 Placebo: 59	#1 Mavesår #2 Erosioner #3 Dyspepsi
Cullen et al <sup>11</sup>	1998	RCT	19 centre i Irland, Ungarn, Frankrig, England og USA	Omeprazol: 83 Placebo: 85	Omeprazol: 57 Placebo: 55	Omeprazol: 55 Placebo: 56	#1 Mavesår #2 Erosioner #3 Dyspepsi
Porro et al <sup>12</sup>	1998	RCT	En Italiensk Rheumatologisk Afdeling.	Omeprazol: 50 Placebo: 53	Omeprazol: 45 Placebo: 42	Omeprazol: 53,1 Placebo: 51,6	#1 Mavesår #2 Erosioner #3 GI sympt.
Porro et al <sup>13</sup>	2000	RCT	En Italiensk Rheumatologisk Afdeling.	Pantoprazol: 70 Placebo: 34	Pantoprazol: 58 Placebo: 28	Pantoprazol: 58 Placebo: 59	#1 Mavesår #2 Erosioner #3 GI sympt. #4 H.pylori #5 Syredæmpende #6 Bivirkninger

*RCT: Dobbeltblindet randomiseret placebokontrolleret parallelgruppe studie.*

### Resume af artiklen af Ekström et al<sup>10</sup> fra 1996: *Prevention of Peptic Ulcer and Dyspeptic Symptoms with Omeprazole in Patients Receiving Continuous Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy*

Forfatterens formål var at undersøge om omeprazol kan forebygge udvikling af læsioner i det gastrointestinale organsystem (GI) og/eller forebygge symptomer derfra. Specifik undersøgt på artrit- og artrosepatienter, som i forvejen havde historik med dyspepsi eller ukompliceret mavesår, men samtidig havde et behov for NSAD- behandling.

Studiet baserer sig på 177 patienter fra i alt 18 hospitaler i Norge, Sverige og Finland. Det er designet som et randomiseret, dobbelt blindet, placebo-kontrolleret, parallelgruppe studie.

Inklusionskriteriet var artrose-, artrit- og "andre-patienter" ("andre" er ikke defineret) med alder over 18 år, som minimum havde behov for 3 måneders fast behandling med NSAID. Patienterne benyttede naproxen, diclofenac, tenoxicam, ibuprofen, ketoprofen eller sulindac.

Patienterne blev ekskluderet hvis de havde indtaget mere end halvdelen af den rekommanderede NSAID-minimumdosis i de 4 uger op til studiets start. Patienter blev også

ekskluderet ved tidligere kompliceret mavesår, ved moderat eller svær dyspepsi, ved tidligere mave maveoperationer, ved verificeret reflux sygdom, ved graviditet, ved amning, ved pågående prednisolonbehandling (mere end 10 mg dagligt), ved kontraindikationer mod studiemedicin eller ved klinisk signifikante abnorme blodprøver.

Metoden i studiet var, at det samlede antal patienter blev randomiseret enten til behandling med omeprazol 20 mg (n=86) eller placebo (n=91) i 3 måneder. Minimum den rekommanderede NSAID-dosis skulle indtages. Der er ikke beskrevet om nogle tog væsentligt mere. Det blev accepteret hvis man benyttede kombination af forskellige NSAID, skift af NSAID og brug af antacida ved dyspepsisymptomer var accepteret. Objektiv undersøgelse, optagelse af symptomer, standard biokemisk screening og *Helicobacter Pylori* (*H.pylori*) infektionstest blev gjort før studiets start. Gastroskopi og lægeundersøgelse blev udført efter 1 måned og 3 måneder. Der blev defineret 3 endepunkter: Mavesår i mavesæk eller duodenum ved gastroskopi, mere end 10 erosioner ved gastroskopi eller moderat til svær grad af dyspepsi. Dyspepsisymptomer blev graderet mild, moderat eller svær. Hvis man oplevede mere end mild dyspepsi på ethvert givent tidspunkt fik man udført gastroskopi og lægeundersøgelse.

Studiepopulationen havde en aldersspredning fra 25 år til 78 år, gennemsnitsalderen i omeprazolgruppen var 58 år og gennemsnitsalderen i placebogruppen var 59 år. En patient i hver gruppe blev censureret, fordi de ikke tog medicinen. Omeprazolgruppen bestod således af 85 patienter, heraf 54 kvinder, og der var 90 i placebogruppen, heraf 67 kvinder. Grupperne var sammenlignelige i forhold til køn, alder, rygestatus, vægt, type af grundmorbus, *H.Pylori* infektion og tidligere ulcussygdom. Men studiepopulationen er ikke graderet med mængden af rygning, og der er intet om alkohol.

Resultaterne viste, at der var ”signifikant” færre i omeprazolgruppen, der udviklede mavesår eller moderat til svær dyspepsi i forhold til placebogruppen. Men de angiver hverken p-værdi eller konfidensintervaller. I løbet af de 3 måneder udviklede 4,7% (n=4) mavesår i omeprazolgruppen og 16,7% (n=15) i placebogruppen. Af alle patienter, inklusiv dem med samtidig erosioner eller mavesår, udviklede 15,3% dyspepsi i omeprazolgruppen mod 35,6% i placebogruppen. Andelen af dem som isoleret fik dyspepsisymptomer, altså hverken mavesår eller mere end 10 erosioner, var 8,2 % (n=7) i omeprazolgruppen og 20% (n=18) i placebogruppen. Samlet set udviklede 24,7% i omeprazolgruppen enten mavesår, mere end 10



erosioner eller mere end mild grad af dyspepsi, mod 50% i placebogruppen, ( $p < 0,001$ ). Der mangler dog absolutte tal i artiklen for de fleste af disse procenter. Forfatterne fandt ingen signifikant forskel i udviklingen af 10 erosioner eller mere mellem de to grupper. Andelen af patienter i remission efter 3 måneder i omeprazolgruppen er 74% mod 48% i placebogruppen ( $p = 0,0005$ ). Forfatterne definerer dog ikke hvad remission er. Blandt dem som fik mavesår i placebogruppen havde 43% tidligere haft mavesår og 26% var testet positiv for H.pylori infektion.

Forfatterne af artiklen beskriver enkelte begrænsninger i deres studie. Den store forskellighed af NSAID-præparat gør, at de ikke kunne lave en separat analyse af de enkelte endepunkter i forhold til de enkelte NSAID-præparater. Forfatterne mener heller ikke, at resultatet med brug af omeprazol direkte kan overføres til andre typer mavesårsforebyggende medicin. Forfatterne kommenterer også på, at deres studie ikke giver svar på om omeprazol 20 mg beskytter mod langtidskomplikationer. Incidensen af erosioner var ikke større i placebogruppen, det mener forfatterne kunne hænge sammen med, at der først blev lavet en gastroskopi efter en måned.

Vi har dog yderligere kommentarer til studiet. Af de 4 patienter med mavesår i omeprazolgruppen havde kun én symptomer, og alle 4 blev fundet ved de planlagte kontroller. Hvorimod 14 ud af de 15 patienter i placebogruppen, som udviklede mavesår, havde tidlige symptomer, og derved blev mavesår opdaget tidligt i denne gruppe, altså imellem de planlagte kontroller. Der blev ikke fundet komplikationer til mavesår i studiet, men vi mener at de asymptomatiske mavesår under omeprazol-brug kunne udgøre en potentiel risiko for udvikling af komplikationer. Vi mener også, at det ikke kun er erosioner, som man overser ved ikke at udføre en gastroskopi inden studiestart, da evt. mavesår som var til stede før studiets start kan være overset. Forfatterne har ingen kommentarer til om alderen har spillet en rolle for resultatet, formentlig fordi studiet ikke er stort nok. Der redegøres ikke for compliance. Der mangler konfidensintervaller, flere p-værdier og vi kunne have ønsket os en udregning af Odds Ratio samt Number Needed to Treat. Symptomatologi som endepunkt er altid behæftet med en usikkerhed, da den selvrapporeres.

Resume af artiklen af Cullen et al<sup>11</sup> fra 1998: *Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users*

Formålet med studiet er at vurdere den profylaktiske effekt af omeprazol 20 mg i forhold til at udvikle NSAID-associeret mavesår eller dyspepsi. Studiet baserer sig på 169 patienter fra i alt 19

centre i Irland, Ungarn, Frankrig, Storbritanien og USA. Det er designet som et randomiseret, dobbelt blindet, placebo-kontrolleret, parallelgruppe studie.

Inklusionskriterierne var patienter (artrose-, reumatoid artrit- og "andre" patienter over 18 år, som allerede indtog NSAID op til studiets start (diclofenac, naproxen, indomethacin, nabumetone, piroxicam, og "andre").

Patienterne blev ekskluderet hvis de havde mavesår eller mere end 10 erosioner ved den initiale gastroskopi. Yderlige eksklusionskriterier: brug af PPI, prednisolon (mere end 10 mg dagligt), reflux sygdom, øvre GI blødning, pylorusstenose, tidligere ulcus perforation eller operation, alvorlige comorbiditeter og instabilitet i nakken så gastroskopi ikke kan udføres.

Metoden i studiet var, at det samlede antal patienter blev randomiseret enten til behandling med omeprazol 20 mg (n=83) eller placebo (n=86) i 6 måneder. Mere end minimum rekommanderet NSAID-dosis skulle indtages dagligt. Patienter måtte ikke have mere end mild dyspepsi ved inklusionstidspunktet. Gastroskopi blev udført inden studiets start, og patienter uden mavesår og under 10 erosioner kunne komme i betragtning til studiet. To biopsier i antrum udført ved gastroskopi blev testet for H.pylori infektion. Gastroskopi og vurdering af dyspepsi blev udført efter 1 måned, 3 og 6 måneder. Der blev defineret 3 endepunkter: Ulcus i mavesæk eller duodenum ved gastroskopi, mere end 10 erosioner ved gastroskopi eller mere end mild dyspepsi. Dyspepsisymptomer blev gradueret mild, moderat eller svær. Hvis man oplevede mere end mild dyspepsi på ethvert givent tidspunkt fik man udført gastroskopi og lægeundersøgelse. Formålet med studiet var ud fra de tre endepunkter at konkludere, hvor mange patienter der forblev i remission i løbet af studiets varighed i henholdsvis omeprazolgruppen og placebogruppen.

Studiepopulationen havde en aldersspredning fra 18 år til 85 år, gennemsnitsalderen i omeprazolgruppen var 56 år og gennemsnitsalderen i placebogruppen var 55 år. En patient i placebogruppen blev censoreret, fordi de ikke tog NSAID. Omeprazolgruppen bestod således af 83 patienter, heraf 55 kvinder, og der var 85 i placebogruppen, heraf 57 kvinder. Grupperne var sammenlignelige i forhold til køn, alder, etnicitet, ikke-quantificeret-rygestatus, type af grundmorbus, H.pylori infektion og ikke-quantificeret-NSAID-brug. Forfatterne vurderede compliance ved at tælle det resterende antal af piller af den udskrevne profylaktiske medicin ved slutningen af studiet, og mellem 85,4-91,7% tog mindst 90% af tabletterne, og 97,4-99,4% tog mindst 75%.

Resultaterne viste at ”signifikant” flere i omeprazolgruppen forblev i remission og fik ingen af de definerede endepunkter. Dog beskriver forfatterne hverken p-værdi eller konfidensintervaller. Den estimerede sandsynlighed for at forblive i remission efter 6 måneder var 0,78 i omeprazolgruppen mod 0,53 i placebogruppen (p=0,004). Der var også signifikant færre mavesår i omeprazolgruppen, 3 mavesår, mod 15 mavesår i placebogruppen (p<0,01). Patienter behandlet med placebo havde en 4 gange så høj risiko for at udvikle mavesår i forhold til dem behandlet med omeprazol. Prognostiske faktorer associeret til lavere risiko generelt, var omeprazol i forhold til placebo (p=0,003), at have rheumatoid artrit i forhold til artrose eller anden artrit (p=0,06) og at være yngre i forhold til ældre (p=0,09). Aldersgrænsen for ”yngre” og ”ældre” er ikke defineret. H.pylori infektion var ifølge forfatterne i dette studie ikke en ”signifikant” selvstændig risikofaktor, men de beskriver hverken p-værdi eller konfidensinterval. Vi undrer os over dette resultat, da det er en kendt risikofaktor for mavesår<sup>4</sup>.

Forfatterne af artiklen beskriver få begrænsninger i deres studie, dog at studiet ikke viser om komplikationer til mavesår bliver reduceret. De anmærker, at brugen af en meget bred definition af dyspepsi gør, at symptomer som ikke er syrefhængige, vil blive talt med.

Vi kunne have ønsket os at forfatterne fik præciseret hvor meget, hvor ofte og hvor lang tid NSAID-behandling havde stået på inden studiets start. Der mangler også flere konfidensintervaller. Under diskussionen laves en beregning af om H.pylori infektion var en selvstændig risikofaktor, selvom dette ikke var et defineret endepunkt før studiestarten.

Resume af artiklen af Porro et al<sup>12</sup> fra 1998: *Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment. A double blind placebo controlled study*

Forfatterne undersøger i dette studie om der er en beskyttende effekt mod gastroduodenale læsioner ved dagligt indtag af 20 mg omeprazol under samtidig brug af NSAID, enten indomethacin 25+25+100 mg, ketoprofen 50+50+50 mg eller diclofenac 50+50+50 mg. Studiet er designet som et dobbeltblindet parallelgruppe RCT ved deres italienske reumatologiske afdeling, og inkluderede en gastroskopi ved begyndelsen og i slutningen af studiet. De skriver ikke konkret, hvor lang tid der går imellem de to gastroskopier, men vi har antaget 3 uger, da studiepopulationen som minimum skulle have behov for 3 ugers NSAID-behandling for at komme med i studiet. Det primære endepunkt for studiet var endoskopisk bekræftet mavesår, men forfatterne kigger også på andre

grader af læsioner og spørger til gastrointestinale symptomer. Graden af læsionerne blev defineret ud fra en endoskopisk Lanza skala "0-4", hvor "0" er normal mucosa, "1" er 1-3 læsioner, "2" er < 10 læsioner, "3" er 10 > læsioner og "4" er et veldefineret mavesår med volddannelse/kraterdannelse.

Inklusionskriteriet var en screeningsgastroskopi med normalt resultat, de måtte ikke tage syrepumpehæmmer eller slimhindebeskyttende medicin ved studiets begyndelse, og der skulle være en syv dages pause fra NSAID inden studiestart, hvis de allerede benyttede NSAID. Patienterne blev ekskluderet hvis de havde kardiovaskulær sygdom, gastrointestinal sygdom, nyresygdom, metabolisk sygdom, neurologisk sygdom, hæmatologisk sygdom, psykiatrisk sygdom, tidligere gastrointestinal kirurgi, alkoholisme eller stofafhængighed. Således i det væsentligste raske udover deres rheumatologiske sygdom; osteoarthritis (artrose).

Studiepopulationen var som udgangspunkt i alt 114 artrose patienter med behov for mindst tre ugers NSAID-behandling. Fra de statistiske beregninger udgik dog i alt 11, hhv. 6 i omeprazolgruppen og 5 i placebogruppen, fordi de 9 af dem udeblev fra den endelige gastroskopi af "ikke-medicinske årsager", og de resterende 2 patienter, fordi de ikke tog medicinen. Tilbage havde forfatterne 50 patienter i omeprazolgruppen, heraf 45 kvinder, og 53 til placebogruppen, heraf 42 kvinder. Andelen af kvinder er altså høj, men sammenlignelig i de to grupper. Den gennemsnitlige alder var i omeprazolgruppen 53,1 og i placebogruppen 51,6. De to grupper var også sammenlignelige i forhold til type af NSAID-behandling, højde, vægt, rygere, alkoholbrugere og kaffedrikkere. Dog gradueres mængden ikke af hverken rygning, alkohol og kaffe.

I dette studie havde 1 patient i omeprazolgruppen og 8 patienter i placebogruppen mavesår defineret som Lanza skala 4, og forfatterne beregner den statistiske signifikans  $p < 0,05$  (95 % CI [-0,21; -0,02]). Derimod var der ikke statistisk signifikant forskel på antallet af læsioner i de to grupper blandt dem der ikke fik mavesår (Lanza skala 0-3). Antallet af patienter i hhv. omeprazolgruppen og placebogruppen med Lanza skala "0" var 26 og 20, for skala "1" 8 og 10, for skala "2" 10 og 12, og for skala "3" 5 og 3. Forfatterne konkluderer at der var en trend mod mindre gastrointestinale symptomer i omeprazolgruppen, men finder ikke en statistisk signifikant forskel. Den største forskel i symptomer var for omeprazolgruppen og placebogruppen hhv. 12 % og 28 % smerte i dagtid ( $p=0,07$ ) samt 4 %

og 16 % smerte om natten ( $p=0,09$ ). At der ikke var signifikant forskel på gastrointestinale symptomer i de to grupper, kan hænge sammen med at hele studiepopulationen frit kunne benytte tabletter med aluminium hydroxid som symptomlindring under studiet, der således kunne udgøre en bias. Men dette forhold diskuterer forfatterne ikke noget om. Forfatterne beskriver endnu større lighed mellem de to grupper i forhold til de andre adspurgte symptomer; hjertesmerter, kvalme, opkast, mæthed og gastrointestinal blødning.

Forfatterne af artiklen præciserer ikke selv væsentlige begrænsninger i deres studie. Vi mener dog at studiepopulation er lille, i alt kun 103, har skæv kønsfordeling med kun 16 mænd, og således har de også kun i alt 9 mavesår at konkludere på. Desuden er studiepopulationen en meget selekteret gruppe, som formentligt tidligere har haft gentagne behov for NSAID grundet deres kroniske smertefulde artrose grundsygdom. Selvom de holder 7 dages pause fra NSAID, kan den samlede eksponering for NSAID derfor godt have været forskellig i grupperne, og dermed vil der formentligt være forskellige grader af biologisk tilvænning til i selve slimhinden i mavesækken. Denne artikel besvarer desværre ikke om der er en beskyttende effekt med omeprazol ved den første opstart i fast dosering NSAID hos en ellers rask person, men blot om kroniske brugere af NSAID kan have gavn. Studiet har ikke undersøgt for evt. H.pylori infektion, som ellers er kendt for at disponere til mavesår<sup>4</sup>, og forbruget af hverken rygning, alkohol eller kaffe er ikke blevet kvantificeret i studiepopulationen. En overvægt af en selvstændig risikofaktor i en af grupperne kan have haft betydning for det samlede resultat.

Resume af artiklen af Porro et al<sup>13</sup> fra 2000: *Efficacy of pantoprazole in the prevention of peptic ulcers, induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: a prospective, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study*

Formålet med studiet var at evaluere om pantoprazol har en forebyggende effekt for udvikling af mavetarm-læsioner, hos patienter med reumatorid artrit og artrose, som dagligt tager NSAID over en længere periode.

Studiet er designet som et prospektivt, randomiseret, dobbelt blindet, ubalanceret, placebo-kontrolleret, parallelgruppe studie. Det baserer sig på 104 patienter, fra reumatologisk afdeling, Milano universitetshospital i Italien.

Inklusionskriterierne var patienter over 18 år med reumatoid arthritis eller artrose, behandlet med konstant dosis NSAID (diclofenac, ketoprofen eller indomethacin) i minimum 8 uger før studiets start. Eksklusionskriterierne var patienter med tidligere GI-operation, nylig øvre GI blødning, GI malignitet, inflammatorisk tarmsygdom, kronisk eller akut nyre- eller leversygdom, gastroskopi-verificeret esofagitis grad II-IV, pylorus eller duodenal stenose, Zollinger-Ellison syndrom, jævnlig indtagelse af medicin med pH-afhængig absorption, udtalte kardiopulmonale sygdomme, indtag af binyrebarkhormon, antisekretorisk eller immunsupprimerende medicin, gravide, ammende, postmenopausale, kirurgisk steriliseret eller patienter med indtag af hormonel prævention.

Patienterne blev randomiseret ubalanceret i forholdet 2:1 til behandling med pantoprazol 40 mg (n=70) eller placebo (n=34) i 12 uger. Gastroskopi-undersøgelse af esofagus, ventriklen og duodenum blev udført ved baseline, dvs. ikke mere end 3 dage før studiets start, og efter både 4 og 12 ugers behandling. Lanza klassifikation blev brugt til vurdering af mavetarm-slimhindes udseende, grad 0,1,2,3 og 4, grad 0 = normal, grad 4 = mavesår. Det primære endepunkt var mavesår (Lanza grad 4). Forfatterne undersøgte sekundært også, hvor mange af patienterne der fik mavesår som samtidigt havde H.pylori infektion, forbruget af syreneutraliserende tabletter, antal patienter i hver Lanza klassifikation graduering, incidensen af GI symptomer og bivirkninger til medicin. Ingen anden medicin til behandling af GI-symptomer måtte indtages under studiet, fraset syreneutraliserende medicin ved epigastriske smerter, maksimalt tre tabletter om dagen i højst to døgn. Compliance blev vurderet ved at monitorere antallet af tabletter forbrugt ved slutningen af studiet, og det var et krav at patienterne indtog minimum 70 % af pantoprazol og NSAID under studiet. Alle bivirkninger blev noteret, og forfatterne vurderede om der var en sammenhæng mellem bivirkning og medicinindtag i studiet.

Studiepopulationen var gennemsnitligt 59,5 år gammel (varierende fra 22-80 år), andelen af kvinder var 86, 18 mænd, der var 70 i pantoprazolgruppen og 34 i placebogruppen. Der blev censoreret 5 patienter pantoprazol-gruppen og 4 patienter i placebogruppen, pga. ingen data fra endoskopi af disse. Der var 13 patienter i pantoprazolgruppen, 9 patienter i placebogruppen, som udviklede mavesår. Den beregnede forskel i de to grupper for at være fri for udvikling af mavesår var 5 % (95% CI [-0,13; 0,23] efter 4 uger og 13% (95% CI [-0,09 %; 0,33] efter 12 ugers behandling, ved pantoprazol ift. placebo. Der var 43 ud af 70 patienter (61%) med grad 0 ved baseline i pantoprazolgruppen og 23/64 (67%) i placebogruppen. 7 patienter både i pantoprazol- og placebogruppen udviklede GI-sår efter 12 uger. I

pantoprazolgruppen var alle 7 mavesår, i placebogruppen var der 4 mavesår, 2 duodenale sår og 1 patient med både mave- og duodenal-sår. Den estimerede kumulative rate (Kaplan-Meier analyse) for at være fri for udvikling af mavesår efter 12 ugers behandling var 82 % (95% CI [0,70; 0,94]) for pantoprazolgruppen, og 55 % (95% CI [0,33; 0,77]) for placebogruppen. Forskellen mellem grupperne efter 12 ugers behandling var statistisk signifikant,  $p = 0,036$ .

De sekundære endepunkter med resultaterne omhandlende H.pylori infektion, syrehæmmende medicin, GI-symptomer og antal bivirkninger refereres ikke i dette RCT, pga. andet fokus i opgaven. Baseline karakteristika på de to grupper var uden statistisk signifikant forskel mht. demografi og udvalgte kliniske parametre. Gennemsnitslængden for reumatoid artrit og artrose var 4,8 år.

Forfatterne af artiklen benævner få begrænsninger i deres studie, men de nævner, at en direkte sammenligning med andre tilgængelige studier er svært, pga. en evt. forskel i patientgrundlaget, forskel i GI-læsioner ved studiernes start og forskel i længden af behandling. Vi vil dog gerne kommenterer på at forfatterne har randomiseret ubalanceret i forholdet 2:1 uden at angive årsagen, hvilket vi gætter på er set i lyset af, at studiet er et lille studie. Forfatterne inkluderer også kun patienter der forudgående har haft et NSAID-indtag på over 8 uger før studiets start, hvilket ekskluderer de patienter som fx får mavesår indenfor de første 8 uger af NSAID-brugets opstart.

#### Lille metaanalyse af de fire studier:

Når vi kigger på de fire artiklers størrelse af studiepopulation (Tabel 2), ser man tydeligt forskel. Vi bemærker også at forfatterne i studiet af Porro et al.<sup>13</sup> har en ulige fordeling 2:1 af pantoprazolgruppe og placebogruppe. De forklarer ikke hvorfor denne fordeling. Da alle studierne er RCT, undgår vi megen bias, og får en god styrke for evidensen af resultatet. I Tabel 2 beregner vi studiernes individuelle Risk Ratio vægtet ud fra størrelsen af studiets population, og derefter samlet Risk Ratio på 0,41. Det vil sige at for hvert mavesår i placebogruppen, fik 0,41 bekræftet mavesår i behandlingsgruppen. Således nedsættes risikoen for mavesår med ca. 59 % i behandlingsgruppen i forhold til placebogruppen. Omvendt forstået er der 2,4 gange højere risiko for mavesår i placebogruppen i forhold til behandlingsgruppen ( $17,6 \text{ mavesår} / 7,3 \text{ mavesår} = 2,41$ ).

Tabel 2: Beregnet risiko samt vægtning.

Forfatter	Behandling		Placebo		Risk Ratio
	Mavesår (vægtet)	Total	Mavesår (vægtet)	Total	
Ekström et al <sup>10</sup>	4 (4,7)	85	15 (16,7)	90	0,28
Cullen et al <sup>11</sup>	3 (3,6)	83	14 (16,5)	85	0,22
Porro et al <sup>12</sup>	1 (2)	50	8 (15,1)	53	0,13
Porro et al <sup>13</sup>	13 (18,6)	70	9 (26,5)	34	0,70
Total	21 (7,3)	288	46 (17,6)	262	0,41

## Diskussion

Risk Ratio for mavesår, hvis man benytter PPI under fast dosering af NSAID, er i de fire studier 0,28, 0,22, 0,13 og 0,70, og dette giver en samlet Risk Ratio på 0,41.

Et systematisk Cochrane review fra 2002 finder ved PPI vs. placebo i 12 uger eller længere, en Risk Ratio på 0,40 (95 % CI [0,32;0,51]) for at udvikle mavesår påvist med gastroskopi<sup>14</sup>. Et andet RCT multicenter studie fra USA af Graham et al<sup>15</sup> med 537 patienter i fast NSAID-forbrug og tidligere mavesår, uden H.pylori, finder, at efter 12 uger er procentdelen af patienter uden mavesår som følgende: placebo 51 % (95% CI [41,1;61,3]), 15 mg lansoprazol 80 % (95% CI [72,5;87,3]) og 30 mg lansoprazol 82 % (95% CI [75,0; 89,6]),  $p < 0,001$ . 30 mg lansoprazol svt til 20 mg omeprazol eller 40 mg pantoprazol<sup>8</sup>. Der var ingen forskel trods dobbeltdosis PPI ( $p = 0,62$ ) og i studiet udgjorde ibuprofen 40 % af NSAID-forbruget. Resultaterne i ovenstående Cochrane review<sup>14</sup> samt studiet af Graham et al<sup>15</sup> stemmer således overens med hovedresultaterne fra studierne inkluderet i vores opgave. Graham et al<sup>15</sup> inddrager flere patienter end i de studier vi har analyseret, men studiet blev ikke inkluderet i vores analyse pga. det også har en behandlingsgruppe med misoprostol, og derfor frasorteret i vores grovsortering.

### Begrænsninger i studierne:

I klinisk praksis oplever vi at PPI står på medicinlisten hos mange ældre patienter, hvor indikationen formentlig har været velindiceret, men opfølgning og evt. seponeringsdato er blevet glemt. Derudover er både PPI og ibuprofen håndkøbspræparater, hvilket kan underestimere



forbruget hos nogle patienter. Flere af studierne præciserer ikke type, dosis og længde af NSAID-indtaget før studierne start, og der laves ikke separate analyser for hvert NSAID-præparat. I Cullen et al<sup>11</sup> samt Porro et al<sup>12,13</sup> er ibuprofen ikke anvendt som et af NSAID-præparaterne, men ibuprofen er standardvalg af NSAID i almen praksis i dag. Studiepopulationen er selekteret, og har angiveligt indtaget NSAID gentagne gange pga. smerter tidligere, og derfor formentlig være eksponeret i forskellig grad for NSAID. Artiklerne beskriver således ikke om PPI beskytter mod mavesår ved den første opstart i fast dosering NSAID hos raske personer, men beskriver derimod om kroniske brugere af NSAID vil opleve beskyttende effekt af PPI. Det samlede billede bliver derfor, at studierne overførbarhed til patienter i dansk almen praksis, skal tages med et forbehold. Dog er NSAID også håndkøbsmedicin, hvorfor vi i Danmark har patienter som allerede har taget fx Ibuprofen, før de kontakter lægen.

Danske guidelines anbefaler PPI, og derfor har vi ikke inddraget eller kommenteret på brug af H2-blokkere, slimhindebeskyttende midler eller prostaglandinanaloger. Ekstrøm et al mener ikke at resultatet med brug af omeprazol kan overføres til andre typer mavesårsforebyggende medicin. Porro et al<sup>13</sup> bruger pantoprazol 40 mg, hvor de resterende studier bruger omeprazol 20 mg. Dosering på 20 mg omeprazol eller 20 mg pantoprazol anbefales ved forebyggelse af NSAID-induceret ulcus<sup>8</sup>. Derfor kan Porro et al<sup>13</sup> kritiseres for at bruge 40 mg pantoprazol, og det ville være interessant at se resultaterne ved brug af 20 mg i stedet, som vi vil antage er næsten ens, ligesom i Graham et al<sup>15</sup>. Hvis man ønsker at dosere 40 mg, vil det farmakologisk set være bedre med 20 mg to gange i døgnet.

Vi har valgt kun at fokusere på RCT, da det ligger højt i evidenshierarkiet, og da sammenligning mellem studierne bliver forsimplet væsentligt. Ulempen er dog at det samlede antal forsøgspersoner ofte er mindre ift. fx registerstudier. Længden på studierne er også kortere ift. registerstudier, og potentielle langtidseffekter og bivirkninger ved PPI såvel som NSAID kan overses. Antallet af patienter i studierne varierede fra 103 til 175, hvilket er forholdsvis små studiepopulationer, særligt set i lyset af de meget få antal af mavesår.

I studierne er gennemsnitsalderen 51-59 år og der er markant flere kvinder. Imidlertid er der mange mænd der bruger ibuprofen, og mindst ligeså mange yngre kvinder, der benytter ibuprofen under fx hver menstruationsperiode. Det er svært at overføre resultaterne til en meget anderledes baggrundsbefolkning. Kønsfordelingen beskrives ikke blandt endepunkterne, og vi kan undre os om

der fx var forholdsvis flere mænd som fik mavesår. Forfatterne redegør heller ikke for om der er en association mellem de individer der brugte håndkøbs antacida, og dem der fik mavesår.

Studierne er lavet i årene 1998-2000 og vi vurderer at de fortsat er anvendelige. Der er heller ikke sket væsentlige ændringer i guidelines siden. Studierne er gjort under forskellige sundhedsvæsener i en række vesteuropæiske lande, USA, og et multicenter-sygehus i Ungarn. De forskellige opbygninger af disse landes sundhedsvæsener, holdninger til sundhed og sygdom, samt økonomi, kan betyde at patientpopulationen i dansk almen praksis er anderledes, dog har vi et nordisk studie som peger på samme konklusion.

Manglende konfidensintervaller, p-værdier, beregning af NNT og Risk Ratio i flere studier gør det vanskeligt at efterprøve den statistiske sikkerhed og anvendelsen af de eksakte tal vil være begrænset. Derudover randomiserer Porro et al<sup>13</sup> ubalanceret i forholdet 2:1 uden at angive årsagen hertil, og nogle af deres resultater angives uden p-værdi.

Vores litteratursøgning er begrænset, idet vi kun inkludere artikler, hvor vores keywords indgår i titlen jf. vores søgestreng, og derved frasorterer vi potentielle relevante artikler, Dette blev gjort pga. opgavens tidsbegrænsning. Som tidligere nævnt inkluderede vi kun RCT. Både registerstudier og metaanalyser havde været interessant at inddrage, dog givet udfordringer med direkte sammenligninger mellem studierne. Vi valgte ikke at medtage studier omhandlende COX-2 hæmmere, da de sjældent bruges i Danmark pga. øget kardiovaskulære bivirkninger<sup>6</sup>.

I Ekstrøm et al udføres første gastroskopi efter 1 måned, hvorfor erosioner og mavesår som var til stede før studiets start potentielt kunne blive overset. Incidensen af erosioner var i dette studie interessant nok ikke større i placebogruppen, hvilket måske var fordi gastroskopian først blev lavet efter 1 måned. Der var ikke signifikant forskel i læsionernes grad - fraset grad 4 – , i pantoprazol- og placebo-gruppen med GI-slimhinde petekkier eller erosioner i Porro et al<sup>13</sup>. Derfor kan man diskutere om erosioner ved gastroskopi måske ikke er en risikofaktor for udvikling af mavesår. I Porro et al<sup>13</sup>, ses at ved baseline havde omkring 50 % af patienterne grad 1-2 læsioner. I alle studierne fraset Porro et al<sup>12</sup>, skulle forsøgspersonerne have indtaget fast NSAID før studies start. Studiernes resultater er således begrænset af, at man ikke kender udgangspunktet for den enkelte patient før NSAID-opstart.

Mavesår ved gastroskopi som endepunkt er målbart og objektivt, og kan diagnosticeres med stor sikkerhed trods forskellighed i klinisk erfaring med gastroskopi. Dyspepsi og GI-symptomer bruges som sekundære endepunkter i studierne, og dette er mere usikre mål, da de er subjektive og patientrapporteret.

#### Gældende guideline:

Region Midt har udarbejdet anbefalinger for PPI og NSAID, og beskriver at vedligeholdelsesbehandling med PPI kan være indiceret ved langvarig behandling med NSAID hos patienter med øget risiko for GI-blødning, og PPI-dosis oftest skal være halvdelen af standarddosis (fx prantoprazol 20 mg)<sup>8</sup>. De anbefaler ibuprofen (<1200 mg dagligt) som 1.valg<sup>16</sup>. DSAM dyspepsiguideine nævner, at en moderat risikofaktor for mavesår komplikation er højdosis NSAID > 1000 DDD (definerede døgndoser)<sup>2</sup>. IRF lister indikationer for PPI iflg. EMA, heriblandt profylakse mod NSAID-associeret ulcus hos risikopatienter med behov for NSAID-behandling, og beskriver samtidig at behandling med PPI kan halvere risikoen for udvikling af ulcus i relation til NSAID-behandling. Risikofaktorer for ulcuskompikation ved NSAID-behandling er beskrevet, og her ses bl.a. alder (specielt >60 år)<sup>1</sup>.

I Norge er der lavet honorering for medicingennemgang i almen praksis, og et lignende tiltag i Danmark ville kunne bidrage til at sanere i unødigt og risikofyldt medicin. I Danmark forventes dette gjort til årskontrol af kronikerne, men ikke rutinemæssigt for andre patienter. Tidspresset og patienternes kompleksitet stiger i almen praksis, hvorfor overordnede tiltag er nødvendige. Geriatrik ophold er i dele af landet inddraget i hoveduddannelsen almen medicin, og her er der fokus på medicingennemgang ved multisyge ældre. DSAM anbefaler årskontrol ved langtidsbehandling med PPI, med inddragelse af følgende punkter: aktuelle syrerelaterede symptomer, compliance, tidligere gastroskopi inkl. fund, tidligere H.pylori test inkl. fund og status, tidligere forsøgt seponering/dosisreduktion, fremtidig dosering af PPI og opfølgning<sup>2</sup>. Dette mener vi er vigtigt, men implementering i praksis tager tid og kræver denne opmærksomhed.

Region Midt har udarbejdet information om hhv. medicingennemgang, polyfarmaci, NSAID og PPI til klynger<sup>8</sup>. Informationen opfordrer praksisejere til at indhente data og diskussion i klynger. Vi mener også at man kunne udarbejde egen klinisk instruks med frase til årskontrol for NSAID og PPI. Region Midt beskriver forbruget af PPI har været stigende til og med 2017, derefter uændret.

Der bruges ofte høje doser (30-40 mg) dagligt, som længerevarende behandling. Det tyder på at opstartsdosis ikke aftrappes eller seponeres, hvilket kan medføre bivirkninger.

Praktiserende læger får jævnligt information om nye kliniske vejledning og guidelines, og vi har derfor brug for støtte til implementering i praksis, ellers risikere vi at miste overblikket. Et godt eksempel er seponeringslisten udgivet af IRF SST i samarbejde med regionerne. Deri anbefales det at seponere PPI ved ukompliceret uclus (ingen blødning eller perforation) når patienten er symptomfri (tager op til 4 uger), og ved ophør af lægemidler, hvor PPI alene er givet som ulcusprofylakse (fx NSAID, ASA, prednisolon og SSRI)<sup>9</sup>. Denne instruks er kort og anvendelig i en travl hverdag, men alligevel kan raske patienter risikere at fortsætte for længe.

#### Klinisk perspektiv:

Vi har mange patienter i målgruppen i almen praksis. Der er solid evidens for opstart af PPI ved fast NSAID<sup>10-14</sup>, og vi genfinder resultat i dette studie. Omvendt er der også bred enighed om seponering, når indikationen bortfalder, fx ved de skrøbelige ældre, hvorfor man allerede på plejehjem fokuserer på om NSAID og PPI skal fortsættes<sup>8,9</sup>. Derfor bør vi fortsat have opmærksomhed på de faste ordinationer.

Asymptomatiske mavesår kan udgøre en mulig risiko for udvikling af komplikationer, og i Ekstrøm et al<sup>10</sup> findes mavesår ved planlagt gastroskopi, uden rapporterede symptomer. Især ældre patienter kan have anderledes symptomer, og kan være asymptomatiske ved mavesår, og har samtidigt flere risikofaktorer for udvikling af mavesår. Derfor er der behov for øget opmærksomhed på denne gruppe i almen praksis. Det er ukendt om de asymptomatiske mavesår heler op før udvikling til kompliceret mavesår, forstået som blødning eller perforation, eller om debutsymptomerne ved denne gruppe opstår når et asymptomatisk mavesår har udviklet sig til et kompliceret mavesår. Uanset taler de ovennævnte forhold for, at vi kan opstarte PPI allerede når fast NSAID opstartes. Det er også kendt, at NSAID 5-7 doubler risikoen for mavesår de første 3 måneder<sup>4</sup>. Det er vigtigt, at læger laver en individuel risikovurdering af behovet for både NSAID og PPI, og at der arrangeres opfølgning. Allerede ved opstart kan lægen gøre patienten opmærksom på, at der vil blive forsøgt nedtrapning og/eller seponering når muligt. Dette for at undgå bivirkninger og

interaktioner med andet medicin. Fælles for både NSAID og PPI, er at de er tilgængelige i håndkøb, om end i dyre og små pakninger, hvorfor nogle patienter anser medicinen for uskadelig. Vi bør derfor altid spørge til ikke-ordineret medicin og kosttilskud når vi gør medicingennemgang i almen praksis. Hvis der på sigt kommer mere evidens for alvorlige bivirkninger til PPI, må brugen heraf revurderes.

Som supplement til PPI er der myter om egen behandling eller forebyggelse af mavesår, selvom der ikke er videnskabelig belæg herfor, med diæt<sup>4</sup> eller moderat alkoholindtag<sup>2</sup>, og kun hvis patienten har personlige erfaringer med forværring af symptomer under visse indtag, kan det anbefales midlertidigt at undgå disse. Derimod er der evidens for, at rygning forsinker helingen efter mavesår, og øger risikoen for recidiv<sup>4</sup>. Desuden anbefales eradikationskur mod H.pylori, hvis bakterien findes ved test, da lidt mindre end halvdelen af de testpositive vil udvikle mavesår<sup>4</sup>. Akutte tilpasningsreaktioner, i folkemunde kaldet stress, giver ikke øget risiko for mavesår. Kun voldsomme belastningsreaktioner i ekstreme forhold som fx krig, naturkatastrofer eller intensivophold er associeret til mavesår<sup>2</sup>.

Anden medicin der sammen med NSAID kan forøge risikoen for mavesår er; SSRI, glukokortikoid og antikoagulantika<sup>1</sup>. Derfor bør vi have skærpet opmærksomhed på PPI som mavesårsprofylakse hos patienter med disse mediciner.

## Litteraturliste

1. Haastrup, A. P. F. Rationel Farmakoterapi: Behandling med protonpumpehæmmere – forbrugsmønstre, indikationer og behandlingsvarighed. 4 (2015).
2. DSAM-vejledning 'Dyspepsi og gastroøsofageal reflukssygdom hos voksne'. <https://vejledninger.dsam.dk/dyspepsi/>.
3. Albaqawi, A. S. B. *et al.* Profile of peptic ulcer disease and its risk factors in Arar, Northern Saudi Arabia. *Electron. Physician* **9**, 5740–5745 (2017).
4. Lægehåndbogen om Mavesår. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mave-tarm/tilstande-og-sygdomme/mavesaek/mavesaar/>.
5. Ricciotti, E. & FitzGerald, G. A. Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **31**, 986–1000 (2011).
6. Lægemiddelgruppe NSAID. <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/213010>.
7. Almen Praksis Region Midt NSAID-anbefalinger. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/midtjylland/almen-praksis/klynger/klyngepakker/nsaid/>.
8. Klinisk Farmakologi ved Aarhus Universitet. Medicin i Midt 2020 - PPI. <https://farmakologi.au.dk/redskaber-til-medicin/informationspakker-medicin-i-midt>.
9. Seponeringslisten 2022 - anbefalinger til seponering af hyppigt anvendte lægemidler hos voksne. <https://app.magicapp.org/#/guideline/5773>.
10. Ekström, P. *et al.* Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. *Scand. J. Gastroenterol.* **31**, 753–758 (1996).
11. Cullen, D. *et al.* Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **12**, 135–140 (1998).
12. Bianchi Porro, G. *et al.* Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment. A double blind placebo controlled study. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* **30**, 43–47 (1998).
13. Bianchi Porro, G., Lazzaroni, M., Imbesi, V., Montrone, F. & Santagada, T. Efficacy of pantoprazole in the prevention of peptic ulcers, induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: a prospective, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver* **32**, 201–208 (2000).
14. Rostom, A. *et al.* Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002296 (2002) doi:10.1002/14651858.CD002296.
15. Graham, D. Y. *et al.* Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch. Intern. Med.* **162**, 169–175 (2002).
16. Medicin i Midt 2019 - NSAID. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/midtjylland/almen-praksis/laegemidler/fokusomraader/medicin-i-midt-2017-2020/informationspakker/>.