

Ont i magen

Metoder för diagnos och behandling av dyspepsi



SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering

The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU:s Styrelse och Råd

Kansli

EGON JONSSON
Chef SBU

Styrelse

KJELL ASPLUND
Norrlands Universitets-
sjukhus, Umeå
(Ordförande)

EVA FERNVALL
MARKSTEDT
Vårdförbundet

BERNHARD GREWIN
Sveriges Läkarförbund

TORE LÖWSTEDT
Landstingsförbundet

NINA REHNQVIST-
AHLBERG
Socialstyrelsen (vice ordf)

MADELEINE ROHLIN
Tandvårdshögskolan,
Malmö

OLLE STENDAHL
Medicinska Forskningsrådet

BIRGITTA STRANDVIK
Svenska Läkaresällskapet

ULLA ÅHS
Svenska
Kommunförbundet

MARIE ÅSBERG
Karolinska Institutet

SBU Rådet

PETER ASPELIN
Huddinge sjukhus
(Ordförande)

LENA BARRBRINK
Socialdepartementet

BJÖRN BEERMANN
Läkemedelsverket

BIRGITTA BERNSPÅNG
Norrlands Universitets-
sjukhus, Umeå

CECILIA BJÖRKELUND
Vasa sjukhus, Göteborg

KURT BOMAN
Skellefteå lasarett

ANN-KATHRINE
GRANÉRUS
Universitetssjukhuset,
Linköping

KERSTIN HAGENFELDT
Karolinska sjukhuset

ANNA-KARIN HOLM
Tandläkarhögskolan,
Umeå

BENGT JÖNSSON
Handelshögskolan,
Stockholm

DAG LUNDBERG
Universitetssjukhuset
i Lund

MÅNS ROSÉN
Socialstyrelsen

LIL TRÄSKMAN-BENDZ
Universitetssjukhuset
i Lund

GIGGI UDÉN
Lunds Universitet

Ont i magen

Metoder för diagnos och behandling av dyspepsi

Maj 2000



SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) är en statlig myndighet som utvärderar sjukvårdens metoder. SBU analyserar nytta och kostnader för olika medicinska metoder och jämför vetenskapens ståndpunkt med svensk vårdpraxis. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas. Välkommen att besöka SBU:s hemsida på Internet, www.sbu.se

SBU ger ut tre serier av rapporter. I den första serien presenteras utvärderingar som utförts av SBU:s arbetsgrupper. Dessa utvärderingar åtföljs alltid av en syntes med förslag till åtgärder, utarbetade av SBU:s styrelse och råd. Denna rapportserie ges ut med *gula omslag*. I den andra serien, med *vita omslag*, presenteras aktuella kunskaper inom något område av sjukvården där behov av utvärdering kan föreligga.

I samma serie ingår också svenska översättningar av kunskapssammanställningar som utförts i andra länder samt konferensrapporter. Den tredje serien, de *blå rapporterna*, är engelskspråkiga publikationer från SBU.

Denna rapport (nr 150) kan beställas från:

SBU, Box 5650, 114 86 Stockholm

Besöksadress: Tyrgatan 7

Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60

Internet: www.sbu.se • E-mail: info@sbu.se

Grafisk produktion av pmocho

Tryckt av SB Offset AB, Stockholm 2000

ISBN 91-87890-66-6



Ont i magen

Metoder för diagnos och behandling av dyspepsi

Projektgrupp

Ingegerd Agenäs	Rein Seensalu
Johan Brun	Kristina Sjölund
Carl-Eric Elwin	Åsa Svensson
Lars Engstrand	(projektassistent)
Solveig Johansson	Jessica Wallmark
Greger Lindberg	(projektassistent)
Lars-Åke Marké	Lars Werkö
Anders Norlund	Jan Östman
(projektsamordnare)	(ordförande)
Olof Nyrén	

Externa vetenskapliga granskare

Lars Agréus	Sven Gustafsson
Åke Danielsson	Henrik Sjövall

Innehåll

SBU:s sammanfattning och slutsatser	7
1. Sammanfattning	27
2. Vad är dyspepsi?	41
3. Historik	49
4. Förekomst av dyspepsi hos befolkningen	57
5. Utredning av dyspepsi	73
6. Utredning av gastrokopiverksamhet i Sverige 1987 och 1997	77
7. Utredning av Helicobacter pylori (magsårsbakterie) och förekomst hos befolkningen	83
8. Läkemedelsförskrivning vid dyspepsi	91
9. Principer för litteraturgranskning	99
10. Behandling av Helicobacter pylori vid magsårssjukdom	107
11. Behandling av lindrig refluxsjukdom utan tecken på sjukdom	153
12. Kan magbesvär framkallade av läkemedel (NSAID) förebyggas eller behandlas effektivt?	171
13. Behandling av funktionell dyspepsi	199
14. Föreligger ökad risk för magsäckscancer hos personer som är bärare av Helicobacter pylori?	221
15. Samhällets kostnader för dyspepsi	239

16. Alternativa beslutsvägar för utredning och behandling av dyspepsi	251
17. Sammanfattning av andra rapporter om dyspepsi	265
18. Kvarstående problem – angelägen forskning	275
19. Appendix	285
Registrerade läkemedel	285
Granskningsmall/litteratur	286
Gastroskopiankät	288
Ordlista	289

SBU:s sammanfattning och slutsatser



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU:s sammanfattning och slutsatser

Inledning

Magbesvär utgör efter huvudvärk och trötthet en av de vanligaste anledningarna till läkarbesök och dyspepsi står för omkring 3 procent av dessa. Dyspepsi är ett sammanfattande begrepp för ihållande (veckor–månader) smärta eller obehag lokaliserade till övre delen av buken. Ordet dyspepsi kommer från grekiskan och betyder dålig (dys) matsmältning (pepsi).

Bland flera orsaker till dyspepsi märks ulcussjukdom, dvs sår lokaliserade till magsäck eller tolvfingertarm. Upptäckten av att ulcussjukdom är relaterad till en infektion av bakterien *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) har i förening med utvecklingen av effektiva läkemedel mot magsårssjukdom markant förändrat behandlingsstrategin, med förbättrade resultat som följd.

Detta har fött förhoppningen att övriga orsaker till dyspepsi skulle kunna behandlas framgångsrikt på likartat sätt. Kontroversiella uppfattningar härvidlag och markant ökad förskrivning av potenta syrahämmande medel utgjorde några av incitamenten till denna rapport.

Vad orsakar dyspepsi ?

Dyspepsi har många orsaker och är antingen organiskt eller funktionellt betingad. Organisk dyspepsi innefattar framför allt ulcussjukdom, dvs sår i tolvfingertarm eller magsäck, inflammation i matstrupe (esofagit), samt cancer i matstrupe och magsäck. I rapporten tas endast upp samband mellan *H. pylori* och magsäckscancer. När organiska förändringar inte kan påvisas föreligger refluxsjukdom eller funktionell dyspepsi.

Ulcussjukdom

Uppkomst av sår i magsäcken och tolvfingertarmen har sedan lång tid uppfattats sammanhånga med en störd balans mellan aggressiva (enzymet pepsin och saltsyra) och skyddande faktorer. Behandling av ulcussjukdom har därför huvudsakligen varit inriktad på att motverka bildning av saltsyra eller att neutralisera denna. En vanlig uppfattning är att olämplig kost, stort kaffeintag och psykologisk stress har betydelse för uppkomst av ulcussjukdom. Det vetenskapliga stödet är emellertid begränsat, vilket beror på metodologiska problem. Rökning har visats bidra till uppkomst av ulcerus och försämra läkning av sår. För alkohol är uppgifterna motsäggelsefulla; såväl förbättrad som försämrad sårhäkning har rapporterats.

För ett 15-tal år sedan gjordes den betydelsefulla upptäckten att majoriteten av patienter med ulcussjukdom uppvisade inflammatoriska förändringar (gastrit) i magsäcken, som var orsakade av *H. pylori*. Denna bakterieinfektion är spridd över hela världen och förekommer i väsentligt högre grad i västvärlden än i utvecklingsländerna, vilket pekar på att socioekonomiska förhållanden har stor betydelse för smittospridning. Smittovägarna är alltjämt inte kända. *H. pylori* förekommer oftare i högre ålder och blodprov pekar på att 40–50 procent av femtioåringarna i Sverige är bärare.

Refluxsjukdom

Typiska besvär vid refluxsjukdom är halsbränna, ”bröstbränna” (smärta bakom bröstbenet) och sura uppstötningar, som uppkommer vid reflux (uppstötning) av saltsyra och annat maginnehåll till matstrupen. Hos inemot hälften av patienterna blir delar av matstrupen inflammatoriskt förändrade eller sårade för ytliga sårbildningar av olika svårighetsgrad.

Funktionell dyspepsi

Funktionell dyspepsi är en uteslutningsdiagnos, dvs när noggrann utredning av patient med dyspepsi inte påvisat någon organisk orsak eller någon rubbning av mag-tarmkanalens funktion, exempelvis reflux. Karaktären av besvär liksom den subjektiva upplevelsen uppvisar betydande individuell variation.

Ulcus framkallade av NSAID-läkemedel

Läkemedel som ingår i gruppen NSAID (anti-inflammatoriska medel av icke-kortisontyp) medför ofta dyspepsi och ibland sår som oftast är lokaliserade till magsäcken. De används såväl vid kroniska led–muskel-sjukdomar t ex ledgångsreumatism som vid akuta smärttillstånd i leder och muskler. Symtomen korrelerar dåligt med förändringarna i magsäckens slemhinna, vilket sammanhänger med NSAID-medlens smärtstillande effekt. Blödning, i enstaka fall livshotande, och anemi är inte sällan de första kliniska fynden på ulcus. Biverkningarna sammanhänger med att läkemedlen försvagar skyddsmekanismerna för magsäckens slemhinna och gör denna mer sårbar för kroppsegna, t ex saltsyra, och yttre faktorer. Hög dosering av NSAID, hög patientålder, samtidig behandling med kortison och tidigare ulcussjukdom utgör riskfaktorer. Alarmerande fynd om stort antal fall med dödlig utgång i USA, där överanvändningen av NSAID förefaller vara avsevärd, motiverar ökad information om risken för biverkningar.

ASA (acetylsalicylsyra) i så kallad lågdos har fått stor användning som sekundär och tertiär profylax vid hjärt–kärlsjukdomar (kärlkramp, hjärtinfarkt och slaganfall). Risk för magbesvär är visserligen låg men allvarliga magblödningar kan förekomma, även hos personer som tidigare inte haft ulcussjukdom.

Helt nyligen har i Sverige registrerats NSAID-preparat som är anti-inflammatoriskt verksamma samtidigt som preparaten endast i begränsad omfattning nedsätter slemhinnans skyddsmekanismer. Dessa medel, så kallade Cox-2-hämmare, är teoretiskt tilltalande. Den vetenskapliga dokumentationen är i dag fortfarande begränsad. Deras ställning i den terapeutiska arsenalen, i första hand vid kroniska reumatiska sjukdomar, kan antas bli avhängig av kostnad i relation till såväl långsiktiga effekter som eventuella biverkningar.

Förekomst av dyspepsi

Epidemiologiska studier av sjukdomar som ingår i begreppet dyspepsi är förknippade med metodologiska problem. Dessa är bl a avsaknad av objektiva undersökningsfynd hos många drabbade och resursproblem

att med noggrann metodik undersöka stora, representativa populationer. Vad som genomgående framkommer i studierna är att tillståndet är vanligt förekommande. Under en tremånadersperiod har t ex i storleksordningen 30 procent av den vuxna befolkningen haft dyspepsi. Endast en mindre andel av de med besvär har ulcus (1 av 10) eller refluxsjukdom (1 av 7), vilket innebär att funktionell dyspepsi är den dominerande inom diagnosgruppen.

Vissa könsskillnader har konstaterats. Ulcus i tolvfingertarmen förekommer oftare hos män. I en begränsad populationsbaserad studie från Sverige uppvisade yngre kvinnor den högsta frekvensen av läkarbesök pga dyspepsi. Magsäckscancer, som sällan förekommer under 40 års ålder, är ungefär dubbelt så vanlig hos män som hos kvinnor.

Utredning av dyspepsi

Symtomatologi (sjukdomshistoria)

Det är i regel inte möjligt att enbart på basis av magbesvärens karaktär med rimlig säkerhet fastställa orsaken till dyspepsi hos en viss patient. Däremot kan anamnesen göra olika diagnoser mer eller mindre sannolika och underlätta valet av bekräftande eller uteslutande undersökningar. Halsbränna och sura uppstötningar talar således starkt för refluxsjukdom. Symtomens duration är också en viktig faktor i utredning och behandling av patienter med dyspepsi, liksom förloppet av besvären. De symtom som talar för respektive emot olika diagnoser ingår i den kunskap som läkare på alla nivåer förutsätts känna till. Tillämpningen av denna kunskap varierar dock. Det finns därför behov av klarare definitioner av symtom eller symtomkonstellationer som föranleder ett visst diagnostiskt eller terapeutiskt handlande. Vid dyspepsi brukar man tala om så kallade alarm-symtom (t ex viktnedgång, svart avföring, blodig kräkning, sväljningssvårigheter), som alltid ska föranleda prioriterade undersökningar. Ytterligare ett sådant alarm-symtom är nydebuterad dyspepsi hos patienter som är äldre än 45 år.

Gastroskopi och övriga undersökningar

Av de undersökningar som kan företas i syfte att klargöra den underliggande diagnosen vid dyspepsi intar gastroskopin en särställning. Med ett

böjligt instrument (gastroskopi) som förs in i magsäcken kan dess slemhinnor inspekteras med ljus och organiska förändringar såsom ulcus och cancer upptäckas. Mellan 10–20 procent av patienterna med mer än tillfällig dyspepsi har ulcus och cirka 10 procent har refluxesofagit medan <1 procent har cancer. Dessa tre diagnoser ställs med hög säkerhet med hjälp av gastroskopi. Tjugofyratimmars pH-mätning i esofagus har sannolikt det näst högsta informationsvärdet i utredningen av patienter med dyspepsi och antas ge underlag för diagnosen gastroesofageal refluxsjukdom hos upp till 70 procent av patienterna med ihållande dyspepsi.

Ultraljud är av värde för att diagnostisera sjukliga processer i gallvägar, bukspottkörtel och buk, vilka förekommer hos cirka 5 procent av patienterna med dyspepsi.

H. pylori-diagnostik

Rutinmetoderna i primärvården är som regel icke-invasiva (kräver inte gastroskopi) och kan som exempel bestå av att antikroppar mot *H. pylori* påvisas i helblod ("snabbtest" = svar direkt) eller i serum som skickas till laboratorium. Ett säkrare prov är ureasutandningstestet, som bygger på att *H. pylori* har egenskapen att med hjälp av enzymet ureas kemiskt spjälka tillfört urea (urinämne). Motsvarande undersökning utförs ofta på vävnadsprov som genom biopsi kan erhållas i samband med gastroskopi (invasiv undersökning). Vid gastroskopi kan vävnadsprov avlägsnas för odling av *H. pylori* respektive för mikroskopisk undersökning av magsäcksslemhinnan samt för ett så kallat snabb-ureastest.

Projektets metodik

Litteraturgranskning

För sammanställning av kunskapsläget om behandling av dyspepsirelaterade sjukdomar utgjorde en kritisk granskning av vetenskapliga studier det viktigaste steget. Litteraturgenomgången inbegrep huvudsakligen randomiserade kontrollerade studier (RCT), som förmår isolera behandlingseffekterna från inflytandet av ovidkommande faktorer. Sökning i Medline enligt olika söktermer i engelskspråkiga tidskrifter skedde för perioden 1966–1997. Uppföljande litteratursökning företogs fram till mars 1999.

Med tillämpning av en strukturerad mall med olika kvalitetskriterier identifierade arbetsgruppen studier för den fortsatta granskningen och sammanställningen.

Referenser avseende magsäckscancer hos *H. pylori*-positiva individer söktes i Medline för tiden 1982 t o m mars 1998 med kombinationen ”*Helicobacter pylori* or *Campylobacter pyloridis*”. De arbeten utvaldes som redovisade *H. pylori*-förekomst hos magcancerpatienter i relation till någon referensgrupp. Vidare utvaldes arbeten som relaterade förekomst av *H. pylori*-infektion i befolkningsgrupper till insjuknandefrekvens eller dödlighet i magcancer i samma grupper. Identifierade arbeten värderades efter studiemetodens giltighet varefter de indelades i fyra grupper alltefter bevisvärde. Endast de två första grupperna med bedömt bästa bevisvärde, dvs särskilt kvalificerade kohortstudier respektive fall–kontrollstudier, har använts för slutsatser.

Beslutsanalys

Beslutsanalys förekommer i medicinsk-ekonomiska studier för att tydliggöra konsekvenserna av olika alternativa vägar för att uppnå ett visst resultat. I rapporten tillämpas beslutsanalysen i form av trädidiagram. Analysen bygger på statistisk sannolikhetslära (Bayes teorem angående betingad sannolikhet). Syftet med analysen är att skatta den förväntade kostnaden och de förväntade hälsokonsekvenserna av olika handlingsalternativ. Därmed kan utrednings- och behandlingsalternativen jämföras avseende kostnaden per uppnått resultat, exempelvis kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår.

Utredning av gastrokopiverksamheten

En landsomfattande enkätundersökning av gastrokopiverksamheten, bl a antal utförda undersökningar och väntetider, företogs för år 1997.

Resultat av litteraturgranskningen

Ulcussjukdom

De övergripande fynden är att korttidsbehandling (1–2 veckor) med syrahämmare läker minst 90 procent av såren i tolvfingertarmen utan att *H. pylori*-infektionen påverkas. Om behandlingen kombineras med

antibiotika riktade mot *H. pylori*-infektionen minskar dessutom risken för återfall avsevärt. De gynnsammaste resultaten har uppnåtts med protonpumpshämmare i kombination med amoxicillin, klaritromycin och metronidazol (så kallad trippelterapi). De i litteraturen vanligaste trippelbehandlingarna innehåller en kombination av protonpumpshämmare med amoxicillin och klaritromycin eller klaritromycin och metronidazol.

Dokumentationen är sämre när det gäller sår i magsäcken, avseende såväl läkning som återfall. Genomgående fynd är att enbart syrahämmare medför sårhäkning inom 6–8 veckor i omkring 80 procent. Återinsjuknandet under det första året kan reduceras markant, från omkring 50 procent till 5 procent om motsvarande behandling som vid tolvfingertarmssår genomförs. Blödningskomplikationer till följd av ytliga sårbildningar och ulcus förefaller likaledes att reduceras med den behandlingsstrategi som numera används.

Erfarenhetsmässigt tenderar antalet terapeutiska misslyckanden i klinisk praxis att ligga högre än i kliniska prövningar, som alltid omfattar väldefinierade studiepopulationer. Detta kan främst tillskrivas en mindre följsamhet (compliance) till medicineringen. Ett annat skäl kan vara att *H. pylori* är resistent mot insatt antibiotikum. Det saknas studier som belyser värdet av olika strategier vid behandling av duodenalsår som inte läkt ut (cirka 5–10 procent).

Sammanfattningsvis är den mest effektiva behandlingen av *H. pylori*-positiva patienter med sår i tolvfingertarmen eller magsäcken trippelterapi, som består av syrahämmande medel i kombination med två antibiotika. Detta stämmer väl med de riktlinjer som Läkemedelsverket utkommit med. Förskrivningen av de aktuella läkemedlen förefaller vara i linje med riktlinjerna, men det är inte närmare klarlagt hur god följsamheten är.

Refluxsjukdom

Med läkemedel som hämmar saltsyrabildningen kan esofagiten läkas ut och symtomen lindras. Den terapeutiska effekten är relaterad till grad och duration (varaktighet) av syrahämning, som bör vara effektivare än vid ulcusterapi.

Eftersom diagnosen esofagit endast kan ställas med gastroskopi, och symtomet halsbränna är vanligt förekommande, krävs en behandlings-

strategi för patienter när diagnosgrundande undersökning av olika skäl inte bör eller kan ifrågakomma. Litteraturgranskningen har därför speciellt gällt endoskopi-negativ gastroesofageal refluxsjukdom. Många studier uppvisar brister med avseende på karakteristik av patienterna, såsom symtomens varaktighet och svårighetsgrad. Placeboeffekten är mycket hög, omkring 40 procent, varför den symtomlindrande effekten med medel som hämmar bildningen av saltsyra, främst av gruppen protonpumpshämmare, inskränker sig till omkring 30 procent. Sammanfattningsvis ger syrahämmande medel bättre symtomlindring än placebo vid refluxsjukdom även om esofagit inte föreligger.

Funktionell dyspepsi

De kliniska studierna omfattar som regel grupper av patienter med skilda symtomkomplex. I brist på objektiva fynd vid funktionell dyspepsi utvärderas behandlingseffekten ofta med hjälp av skalor för subjektiv skattning av magbesvären och av livskvalitet.

De två principiellt olika behandlingsstrategier som studerats är: 1) eradikering (borttagande) av *H. pylori* och 2) symtomlindring med läkemedel riktade mot förmodade rubbningar av magsäckens olika funktioner. Först under de två senaste åren har publicerats studier, som varit kontrollerade (RCT) och i övrigt väl utformade samt omfattat tillfredsställande stora patientmaterial. Endast en av dessa studier styrker att behandling med antibiotika av *H. pylori* medför bättre symtomlindring än placebo. För samtliga fyra studier gäller att endast en av fem patienter som erhöll aktiv behandling var symtomfri vid uppföljningstidens slut. Dessa resultat talar starkt emot att eradikering (borttagande) av *H. pylori* har någon plats i behandlingen av funktionell dyspepsi.

Denna slutsats får stöd av kunskapen att patienter med funktionell dyspepsi är bärare av *H. pylori*-infektion i samma eller obetydligt högre frekvens än personer som inte har motsvarande magbesvär. Det råder dessutom inget samband mellan symtomen och de inflammatoriska förändringarna i magsäcken som orsakas av *H. pylori*. I ett antal kontrollerade studier har utvärderats läkemedel, såsom syrahämmare av olika typer och andra farmaka som inverkar på magsäckens rörelsemönster eller dess andra funktioner. I studier med syrahämmare, främst protonpumpshämmare, har ingått en hög andel patienter med halsbränna, ett symptom på reflux-

sjukdom, som väl svarar på behandling med syrahämmare. Positiva behandlingsresultat kan således helt eller delvis förklaras av att patientselektionen varit inadekvat (patientmaterialet inte lämpligt för syftet). I avvakten på väl designade studier och evidensbaserad kunskap om sjukdomsorsak utgör funktionell dyspepsi ingen indikation för behandling med syrahämmande medel. Endast enstaka vetenskapligt invändningsfria studier har företagits med farmaka som visserligen har effekt på olika magsäcksfunktioner, men vars betydelse för samband med funktionell dyspepsi dock är obevisad.

Den slutsats man kan dra av dessa kliniska studier är att inget medel varit mer effektivt än placebo. Orsaken härtill är främst att vår kunskap om orsaker till funktionell dyspepsi, ett heterogent symtomkomplex, är så ofullständig.

Ulcus framkallade av NSAID-läkemedel

En huvudfråga är om ulcus i anslutning till NSAID-användning förstärks vid samtidig *H. pylori*-infektion, med andra ord om eradikering är en framkomlig väg att förhindra uppkomst av ulcus. De tre av totalt fyra studier som är metodologiskt invändningsfria har olika uppläggning och skillnader i patientmaterial. De visar ändå entydigt på att förekomst av *H. pylori*-infektion inte inverkar på läkning av ulcus eller återfall av ulcus orsakade av NSAID, vare sig i magsäck eller tolvfingertarm. I den fjärde placebo-kontrollerade studien medförde eradikering av *H. pylori* med trippelterapi, vari ingick vismut, däremot signifikant lägre ulcus-uppkomst under pågående NSAID-behandling. Sammantaget saknas stöd för att eradikeringsbehandla patienter inför eller under NSAID-medicinering. När NSAID-medicinering insättes bör preparat med minsta biverkningsrisk väljas och vidare lägsta effektiva dosering användas. Vid vissa kroniska ledsjukdomar utgör smärtstillande läkemedel utanför NSAID-gruppen inte sällan lämpliga alternativ.

Oberoende av val av syrahämmande läkemedel läker såren bättre om medicinering med NSAID avbryts. Detta bör följaktligen vara den första åtgärden om möjligt. I många fall är det nödvändigt med hänsyn till grundsjukdomens natur att fortsätta NSAID-behandlingen. Likaså kan profylaktisk (förebyggande) behandling övervägas när medicinering med NSAID inleds eller pågår hos patienter med ökad risk för ulcus (primär-

profylax) och till patienter som redan varit drabbade av ulcus under behandling med NSAID (sekundärprofylax).

De läkemedel som huvudsakligen har studerats är två grupper med hög förmåga att hämma bildningen av saltsyra (histamin-2-receptorantagonister och protonpumpshämmare) och misoprostol, som har såväl slemhinneskyddande som syrahämmande verkan. Tyvärr medför det sistnämnda medlet ofta i besvärande hög frekvens diarréer. Dessutom kan misoprostol verka uteruskontraherande (sammandragande av livmodern), varför medlet inte bör användas under graviditet eller av kvinnor i fertil ålder, såvitt inte adekvat antikonception föreligger.

Fyndet i de fåtal studier som accepterats för granskning i rapporten visar att samtliga behandlingsprinciper medför sårläkning. Protonpumpshämmaren omeprazol har i två jämförande studier visat signifikant bättre effekt än misoprostol respektive histamin-2-receptorantagonisten ranitidin. Hos patienter med ökad risk för NSAID-biverkan från magsäcken ska förebyggande behandling övervägas. I de primär- och sekundärprofylaktiska studierna redovisas i princip samma resultat som i läkningsstudierna, men de skiljer sig något åt beroende på sårets lokalisering. Omeprazol har en bättre skyddande effekt än misoprostol vad avser sår i tolvfingertarmen och än ranitidin vad gäller sår i magsäcken. Misoprostol förhindrar uppkomst av sår i magsäcken mer effektivt än ranitidin.

Magsäckscancer och *H. pylori*

Magsäckscancer uppträder oftare hos personer som är bärare av *H. pylori* jämfört med icke-infekterade. Detta sammanhänger med att de inflammatoriska förändringarna i magsäckens slemhinna kan utgöra ett förstadium till cancer. Riskökningen är dock ringa, vilket betyder att andra för närvarande inte kända faktorer samverkar. Hit hör att vissa *H. pylori*-stammar kan vara mer predisponerade än andra. I nuläget är det inte möjligt att identifiera vilka bärare av *H. pylori*-infektion som löper risk för magsäckscancer. Följaktligen finns ingen grund för screening av *H. pylori*-infektion i cancerpreventivt syfte.

Utredning av gastrokopiverksamheten

Av en enkätundersökning avseende 1997 utfördes 1 748 gastrokopier per 100 000 invånare, vilket innebär en nära 40-procentig ökning jämfört med för 10 år sedan. En mindre andel företas vid akuta tillstånd, såsom blödningar. Anledningen till att betydande geografiska skillnader föreligger är inte känd, med andra ord i vilken utsträckning som indikationer divergerar eller andra omständigheter existerar är inte klarlagt. Väntetiden för fall som varken är akuta eller i övrigt icke är prioriterade har minskat något. Mediantiden är för närvarande 3,5 veckor, men spännvidden är betydande.

Resultat av beslutsanalys

Med hjälp av beslutsanalys har ”test-and-scope”-strategin (testa först, gastrokopera de som inte blir bra efter behandling) jämförts med en strategi som innefattar prompt gastroskopi och riktad behandling. Analysen omfattar personer som för första gången söker för dyspepsi, är 45 år eller yngre, inte har sura uppstötningar eller halsbränna som dominerande besvär och inte har några alarmerande symtom som viktnedgång, blödningar från mag-tarmkanalen, gulsot, eller palpabel tumör (svulst som läkaren kan känna med händerna). I beslutsmodellen följs patienter med avseende på utredning, behandling, behandlingseffekter och kostnader under ett år från första läkarkontakten. Även om beslutsanalysen endast är en matematisk analys kan vissa slutsatser dras. Den helt avgörande frågan för ”test-and-scope”-strategins framgång är hur patienterna, som med hjälp av *H. pylori*-testet undandras vidare utredning, reagerar. Om mer än 55–60 procent återkommer och blir föremål för gastroskopi har vinsten med ”test-and-scope” försvunnit. En annan faktor som har betydelse för kostnadsutfallet är i vilken utsträckning ”opportunistisk” *H. pylori*-screening (dvs i anslutning till läkarbesök av annan anledning) utförs även hos de som initialt handläggs med prompt gastroskopi. Vidare förskjuts kostnaderna till ”test-and-scope”-strategins nackdel om patienter med funktionell dyspepsi, som vid den initiala *H. pylori*-testningen befinns vara *H. pylori*-positiva, blir föremål för eradikeringsbehandling.

Ekonomiska synpunkter

Läkemedelsanvändningen för patienter med dyspepsi har i flera avseenden förändrats. En dramatisk ökning har skett av användningen med syrahämmande läkemedel, främst en mångdubbling av protonpumpshämmare. Detta beror på en hög förskrivning vid refluxsjukdom och funktionell dyspepsi. Den totala försäljningsvolymen protonpumpshämmare för gruppen med dyspepsi översteg 1,3 miljarder, år 1998. Enligt Diagnos-Receptundersökningen utgör ulcussjukdom cirka 20 procent av alla fall med dyspepsi och funktionell dyspepsi cirka 50 procent. Den diagnostiska träffsäkerheten är inte validerad. Med viss sannolikhet är andelen ulcuspatienter övervärderad. Andelen torde ligga närmare 10 procent enligt många epidemiologiska studier. Insjuknandet har legat stabilt eller tenderat att sjunka i senare tid. Förskrivning av magsårsmedicin för funktionell dyspepsi kan således beräknas till cirka 1/2 miljard kronor per år, vilket är anmärkningsvärt eftersom indikationen inte är godkänd och medlens effektivitet inte är vetenskapligt dokumenterad. Samhällets totala kostnader, direkta och indirekta, för dyspepsi kan uppskattas till 3,7–4,4 miljarder kronor per år. En inträngande jämförelse av kostnadsutvecklingen över tiden är inte möjlig då tidigare studier inte omfattat identiska diagnosgrupper. Vad som ändå framkommer är att kostnader för kirurgiska åtgärder sjunkit kraftigt, medan läkemedelskostnadernas andel ökat markant, från 2–3 procent till 25–30 procent, av de totala kostnaderna.

Angelägen forskning

I och med upptäckten av sambandet mellan *H. pylori* och ulcussjukdom restes frågan, varför endast en minoritet av infektionsbärarna drabbas. Fördjupad kunskap krävs om de mekanismer som angriper respektive skyddar slemhinnan i magsäck och tolvfingertarm. Prospektiva epidemiologiska studier får ses som nödvändiga för att fastställa livsstils- och miljöfaktors roll. Redan tillgänglig kunskap om bakteriens arvsmassa kan förväntas ge information om olika bakteriestammars sjukdomsalstrande förmåga, av betydelse för uppkomst inte enbart av ulcus utan även magsäckscancer.

Forskningsfronten för området funktionell dyspepsi ter sig mindre skarp. Detta synbarligen heterogena tillstånd medför mindre allvarliga symtom

och följer än ulcus. Ur individens synvinkel är en kartläggning av de symtomgivande mekanismerna angelägen, eftersom nya farmakologiska vägar kan öppnas. Forskningen kan således leda fram till en rationell terapi av funktionell dyspepsi, något som uppenbarligen är av samhälls-ekonomiskt intresse.

Slutsatser

- ❑ Dyspepsi, ett samlingsbegrepp för smärta eller obehag lokaliserade centralt i övre delen av buken, är vanligt förekommande i befolkningen. Största informationsvärdet vid utredning av dyspepsi har undersökning med gastroskop, ett speciellt, böjligt instrument, som förs ner i magsäcken. Antalet årliga undersökningar har ökat markant.
- ❑ Samhällets totala kostnader för utredning och behandling av patienter med dyspepsi är betydande. Med modern läkemedelsbehandling har de kostnader som är relaterade till kirurgiska operationer sjunkit markant under de senaste decennierna. I gengäld har kostnader för läkemedel stigit kraftigt. Dessa kostnader skulle kunna reduceras avsevärt om kunskapen om användningen av läkemedel vid de olika tillstånden som ingår i dyspepsi utnyttjades fullt ut i klinisk praxis.
- ❑ Mer än hälften av patienterna med dyspepsi får diagnosen funktionell dyspepsi, vilket innebär att någon orsak till besvären inte kunnat objektivt fastställas. Sannolikt är gruppen funktionell dyspepsi heterogen och består av flera undergrupper. Kunskapen om vad som framkallar och orsakar besvären vid funktionell dyspepsi är för närvarande begränsad. Det är angeläget att forskning bedrivs på detta område så att effektiv och rationell behandling kan erbjudas.
- ❑ Symtomlindring vid funktionell dyspepsi kan uppnås med syrahämmare när besvären har ett dominerande inslag av reflux av syra till matstrupen. Prokinetiska läkemedel, vars verkan är att stimulera magsäckens rörelse, kan vara symtomlindrande i vissa fall. Det vetenskapliga underlaget är emellertid begränsat.
- ❑ Majoriteten av patienter med ulcussjukdom (sår i magsäck och tolvfingertarm) är kroniska bärare av bakterien *Helicobacter pylori* som orsakar

inflammatoriska förändringar i magsäcken. En mycket stor andel av befolkningen bär utan några symtom på denna infektion, men endast en av sex drabbas av ulcussjukdom. Det är därför inte meningsfullt att införa massundersökningar där man söker efter bärare av infektion med *Helicobacter pylori*. Kunskap om faktorer knutna till olika stammar (typer) av *Helicobacter pylori* liksom om individrelaterade faktorer är angelägen forskning för att öka förståelsen för uppkomst av ulcussjukdom.

□ Endast patienter med ulcussjukdom ska behandlas med antibiotika riktade mot bakterien *Helicobacter pylori*. Det är vidare väl vetenskapligt dokumenterat att behandling med läkemedel som hämmar bildningen av saltsyra i magsäcken, speciellt av typ protonpumpshämmare, i kombination med två antibiotika inte bara läker sår i tolvfingertarmen utan framför allt minskar risken för återfall. Denna behandlingsstrategi är väl etablerad både för sår i tolvfingertarmen och magsäcken, om än mindre väl underbyggd för magsäckssår.

□ Patienter med refluxsjukdom, dvs med återkommande besvär pga uppstötning av maginnehåll genom övre magmunnen till matstrupen, blir snabbt symtomfria med saltsyrahämmande läkemedel av typ protonpumpshämmare.

□ Läkemedel inom gruppen NSAID (anti-inflammatoriskt verksamma men inte av kortison-typ) medför ofta biverkningar i form av dyspepsi och utgör en vanlig anledning till ulcer, framför allt i magsäcken. De används vid akuta och kroniska led- och muskelsjukdomar. Vid långvarig NSAID-medicinering, såsom för kronisk ledgångsreumatism, ska profylaktisk behandling övervägas hos patienter med riskfaktorer. Det är relativt väl underbyggt att läkemedlen protonpumpshämmare och misoprostol, med förmåga att både hämma saltsyrabildningen och skydda magsäckens slemhinna, är de mest verksamma vid sårjukdom i magsäcken, medan de syrahämmande medlen protonpumpshämmare och histamin-H₂-receptorblockerare, är de mest verkningsfulla vid sår i tolvfingertarmen.

□ Svåra och alarmerande magbesvär, exempelvis blödning, bör föranleda akut eller snar undersökning av matstrupe och magsäck med gastroskop, ett speciellt instrument för direkt inspektion av dessa organ. I vissa fall görs undersökning av förekomst av *Helicobacter pylori* för att ta ställning till om gastroskopi ska utföras. För- och nackdelar med olika strategier

av handläggning har vi belyst och diskuterat i rapporten med hjälp av en modell som tar upp olika beslutsvägar. Kliniska undersökningar med praktisk tillämpning av denna och likartade teoretiska beslutsmodeller vore av värde, såväl för den enskilde patienten som för samhällsresurserna.

□ Magsäckscancer står för mindre än 1 procent av all dyspepsi och förekommer sällan under 45 års ålder. Med *Helicobacter pylori*-infektion föreligger något förhöjd risk att drabbas av magsäckscancer. Det är för närvarande inte rationellt att utföra massundersökning av denna bakterieinfektion och för att behandla i cancerpreventivt syfte, eftersom flera andra faktorer är betydelsefulla. Vi saknar tillräcklig kunskap om skilda bakteriestammars virulens (sjukdomsalstrande förmåga) och om individens emottaglighet – förutsättning för preventiva möjligheter.

1. Sammanfattning

Målsättning

Målsättningen med rapporten är i första hand att redovisa en kritisk granskning av kunskapsunderlaget för behandling av dyspepsi (upplevda besvär från övre delen av matsmältningsorganen). Vi har också utvärderat vetenskapliga bevis för samband mellan individens infektion av bakterien *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) och dyspeptiska sjukdomar samt magsäckscancer. En analys av alternativa beslutsvägar för utredning och handläggning av dyspepsi beskrivs. Vidare presenteras en skattning av samhällets direkta och indirekta kostnader för dyspepsi. Rapporten upptar inte utredning och behandling av dyspepsi med alarmerande symptom och inte heller dyspepsi hos barn.

Faktaruta 1.1

DYSPEPSI

Samlingsbegrepp för besvär från övre delen av buken

ULCUSSJUKDOM

Sår i magsäcken eller i tolvfingertarmen

GASTROESOFAGEAL REFLUXSJUKDOM

Uppstötning av saltsyra eller annat innehåll från magsäcken till matstrupen, som kan bli inflammerad och säte för ytliga sårbildningar (esofagit)

FUNKTIONELL DYSPEPSI

Samlingsbegrepp för magbesvär, som inte orsakats av organisk sjukdom, exempelvis ulcus och esofagit.

Bakgrund

Epidemiologiska studier av sjukdomar som ingår i begreppet dyspepsi är förknippade med olika metodologiska problem. Dessa är bl a avsaknad

av objektiva undersökningsfynd hos många drabbade och resursproblem att med gastroskopi undersöka stora, representativa populationer. Vad som genomgående framkommer i studierna är att tillståndet är vanligt förekommande. Under en tremånadersperiod har t ex i storleksordningen 30 procent av den vuxna befolkningen haft dyspeptiska besvär. Endast en av fyra konsulterar emellertid läkare för sina magbesvär. Likväl står dyspepsi för omkring 3 procent av öppenvårdsbesöken. Endast en mindre andel har ulcus (1 av 10) eller refluxsjukdom (1 av 7), vilket innebär att funktionell dyspepsi är den dominerande inom diagnosgruppen.

Vissa könsskillnader har konstaterats. Förekomsten av ulcussjukdom och vissa former av funktionell dyspepsi, speciellt med dysmotilitetsliknande symtom, är något vanligare hos kvinnor. I en mindre populationsbaserad studie från Sverige uppvisade yngre kvinnor den högsta frekvensen av läkarbesök pga dyspepsi.

Under de senaste decennierna har en rad läkemedel utvecklats för behandling av dyspepsi. Hit hör syrahämmare av två typer, histamin (H)₂-receptorblockerare och protonpumpshämmare, prokinetika och prostaglandiner. Väletablerade indikationer för syrahämmande medel är ulcus i magsäck och tolvfingertarm samt esofagit sekundärt till gastroesofageal reflux. De olika läkemedlens värde vid behandling av t ex funktionell dyspepsi, är däremot omdebatterat.

Vårt synsätt på ulcussjukdomen har under de senaste decennierna kommit att radikalt förändras, något som lett fram till framgångsrik behandling av ulcussjukdom. Epokgörande var fynden under början av 1980-talet att förekomst av bakterien *H. pylori* i magsäcksslemhinnan utgjorde en viktig faktor för uppkomst av ulcus och att eradikering (borttagande) av bakterien i magsäcken minskade risken för recidiv påtagligt. Eftersom omkring hälften av den vuxna befolkningen bär på *H. pylori*-infektion, men endast omkring 10 procent drabbas av ulcussjukdom har uppenbarligen andra ofullständigt kända faktorer och mekanismer betydelse. Mot bakgrunden av gynnsamma resultat med modern ulcusbehandling inleddes på många håll försök att eradikationsbehandla andra sjukdomar än ulcus inom dyspepsigruppen. Studierna kom således även att belysa ett eventuellt kausalsamband (orsak och verkan) mellan *H. pylori*-infektion och dessa sjukdomar.

De positiva konsekvenser som har kunnat iakttas är en markant minskning av operativa ingrepp på magsäcken (ventrikelresektion och gastrektomi) som företas pga magsäcks- och tolvfingertarmssår. Denna tendens som sågs sedan 1960-talet förklaras av ändrat sjukmönster och dessutom av den medicinska behandlingen. Sedan början av 1980-talet har en reduktion av antalet magsårsoperationer skett med 80 procent, från omkring 1 000 operationer per år till drygt 100 ingrepp per år, enligt Socialstyrelsens statistik för 1996.

Projektets metodik

För sammanställning av kunskapsläget om behandling av dyspepsirelaterade sjukdomar utgjorde en kritisk granskning av vetenskapliga studier det viktigaste steget. Litteraturgenomgången inbegrep uteslutande randomiserade kontrollerade studier (RCT), som förmår isolera behandlingseffekterna från inflytandet av ovidkommande faktorer. Sökning i Medline enligt olika söktermer i engelskspråkiga tidskrifter skedde för perioden 1966–1997 (för avsnittet funktionell dyspepsi och dess behandling inkluderade vi också tyska, spanska, svenska, norska och italienska artiklar). Uppföljande litteratursökning företogs fram till juni 1999. Med tillämpning av en strukturerad mall med olika kvalitetskriterier identifierade arbetsgruppen studier för den fortsatta granskningen och sammanställningen. Arbetsgruppen har till övervägande del tillämpat en strukturerad mall med olika kvalitetskriterier för att identifiera studier för den fortsatta granskningen. En genomgång av vetenskaplig litteratur, inte minst då det gäller kliniska prövningar, kan i första hand förmodas omfatta undersökningar med positivt utfall ("publication biased"). För att undersöka om så var fallet med behandling av dyspepsi inventerades utfall och publicering av alla kliniska prövningar som åren 1990–1994 godkändes av landets nio etiska kommittéer. En landsomfattande enkätundersökning av gastrokopiverksamheten har företagits. De sjukvårdsekonomiska aspekterna har belysts genom skattning av de direkta och indirekta kostnaderna, som tagits fram på olika underlag. En belysning av de ekonomiska konsekvenserna med olika vägar för handläggning av dyspepsipatienter har skett med hjälp av en beslutsträdsmodell.

Resultatredovisning – slutsatser

Vilka patienter ska behandlas med eradikering av *H. pylori*?

Ulcusjukdom – ja

Sedan början av 1990-talet har den accepterade strategien för behandling av ulcussjukdom i magsäcken och tolvfingertarmen varit eradikering (utrotning) av *H. pylori* med antibiotika i kombination med syrahämmare. Ett flertal, men i princip likartade behandlingsalternativ, består av syrahämmande medel, oftast protonpumpshämmare, jämte ett antibiotikum (dualterapi) eller två antibiotika (trippelterapi). I kliniska studier resulterar en veckas trippelterapi (omeprazol jämte amoxicillin och klaritromycin eller metronidazol) i 85–90 procentig läkning av såren i tolvfingertarmen. Läkning av aktuellt, endoskopiverifierat ulcus i tolvfingertarmen sker hos 90–95 procent av patienter som erhållit fyra veckors behandling med enbart syrahämmande medel, speciellt protonpumpshämmare.

Av stort kliniskt värde är fyndet att eradikering av *H. pylori* också minskar återfall av sår i tolvfingertarmen avsevärt. Medan omkring 60–70 procent av patienter med sår i tolvfingertarmen drabbas av recidiv inom 12 månader är återfallsfrekvensen lägre än 10 procent efter effektiv eradikationsbehandling. Dokumentationen är sämre när det gäller sår i magsäcken, avseende såväl läkning som återfall.

Effekten av eradikering på blödningskomplikationer till följd av ulcus har belysts i ett antal studier, som dock är vetenskapligt svaga. Fyndet är emellertid kongruenta (i överensstämmelse) och man kan dra slutsatsen att eradikering av *H. pylori* signifikant reducerar förnyad blödning under det första året efter sårläkning – från cirka 40 procent till mindre än 10 procent.

Sammanfattningsvis är den mest effektiva behandlingen av *H. pylori*-positiva patienter med sår i tolvfingertarmen eller magsäcken trippelterapi, som består av syrahämmande medel i kombination med två antibiotika.

Funktionell dyspepsi – nej

Ett par basala fynd ger vid handen att eradikering av *H. pylori* sannolikt inte är ändamålsenlig behandling av funktionell dyspepsi. Patienter med funktionell dyspepsi är nämligen bärare av *H. pylori*-infektion i

samma eller obetydligt högre frekvens än personer som inte har motsvarande magbesvär, om hänsyn tas till ålder, etnisk tillhörighet och socioekonomiska förhållanden. Vidare råder inget samband mellan symtomen och de inflammatoriska förändringarna i magsäcken (antrumgastrit) som orsakas av *H. pylori*.

Av ett betydande antal studier, vars målsättning varit att belysa värdet av symtomlindring med eradikering, har endast ett fåtal en design som är vetenskapligt invändningsfri. I tre nyligen publicerade undersökningar med totalt över 1 000 patienter var resultaten att omkring 25 procent av de patienter som behandlats med eradikering (trippelterapi) uppgav symtomlindring vid långtidsuppföljning. Behandlingsresultaten var i två studier helt i paritet med de som uppnåddes i kontrollgruppen som erhållit enbart syrahämmare (omeprazol 20 mg). I den tredje studiens kontrollgrupp, som också erhöll enbart syrahämmare, var behandlingseffekten anmärkningsvärt låg (7 procent), varigenom eradikeringseffekten kom att framstå som statistiskt bättre. I en fjärde studie omfattande 335 patienter erhölls symtomlindring i 46 procent efter dualterapi och i 50 procent efter placebo. Diskrepansen i utfall kan bero på skillnader i patientsammansättning. Den kan vidare möjligen bero på att olika skalor och metoder för utvärdering av magbesvär hade använts. Detta illustrerar att de metodologiska problemen vid studier av funktionell dyspepsi är betydande och att metodval kan vara avgörande för resultaten.

Den slutsats man kan dra är att stöd saknas för att behandla patienter med funktionell dyspepsi med eradikering av *H. pylori*.

NSAID-relaterad ulcussjukdom – nej

Läkemedelsgruppen NSAID, till vilken acetylsalicylsyra (ASA) räknas, har som vanlig biverkan dyspepsi och någon gång även ulcus.

Ulcus och erosioner (utbredda, ytliga sårbildningar) är vanligen lokaliserade till magsäcken. Många patienter är helt besvärsfria, vilket delvis kan relateras till medlens smärtstillande effekt. Det första symtomet på läkemedelsbiverkan i form av ulcus kan därför vara en svår blödning. Även vid användning av ASA i låg dos (75 mg) vid primär och sekundär prevention av hjärt-kärlsjukdomar föreligger ökad risk för allvarlig blödning i övre delen av mag-tarmkanalen, 1 per 100 individer, vilket var nära tre gånger högre än hos placebobehandlade.

I Sverige använder omkring 25 procent av den vuxna befolkningen NSAID och det beräknas att omkring 245 000 personer mer eller mindre kontinuerligt brukar dessa läkemedel. Epidemiologiska undersökningar i andra länder har givit vid handen att risken för ulcus är omkring 1/100 personer och år och dödlighet pga ulcuskomplikationer är 1/1 000 personer. Till det svenska nationella biverkningsregistret har under en 30-årsperiod rapporterats 47 dödsfall. Detta kan peka på att risken för allvarliga komplikationer inte är så hög som i andra länder men problemet bör uppenbarligen ändå uppmärksammas. Identifierade riskfaktorer är: hög ålder (>75 år), tidigare ulcusbesvär, samtidig behandling med kortison eller antikoagulantia (blodförtunnande medel) och NSAID i hög dosering eller flera samtidiga preparat.

Huruvida samtidig *H. pylori*-infektion ökar risken för ulcus under medicinering med NSAID är alltjämt en öppen fråga; enstaka studier talar för att infektionen t o m skulle ha en skyddande effekt.

De tre av totalt fyra studier som är metodologiskt invändningsfria har olika uppläggning och skillnader i patientmaterial. De visar ändå entydigt på att förekomst av *H. pylori*-infektion inte inverkar på läkning av ulcus eller återfall av ulcus, vare sig i magsäck eller tolvfingertarm. I den fjärde placebo-kontrollerade studien medförde eradikation av *H. pylori* med trippelterapi däremot signifikant lägre ulcusuppkomst under pågående NSAID-behandling. Sammantaget saknas stöd för att eradikationsbehandla patienter inför eller under NSAID-medicinering.

Vilka patientgrupper ska behandlas med enbart syrahämmare, prostaglandiner eller prokinetiska (motorikstimulerande) läkemedel?

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD) utan esofagit – ja

Symtomet halsbränna eller bröstsmärta, som drygt 20 procent av den vuxna befolkningen känner av någon gång i månaden, framkallas av återflöde av magsaft till matstrupen. Denna kan bli inflammatoriskt förändrad (esofagit) om reflux förekommer ofta eller under längre perioder. Användning av syrahämmande läkemedel är i denna kliniska situation väl etablerad.

Frågeställningen i rapporten har varit att klarlägga den mer akuta behandlingen av den större andelen, 50–70 procent, av patienter med halsbränna utan esofagit. Litteraturgranskningen har således speciellt gällt endoskopinegativ gastroesofageal refluxsjukdom. Många studier uppvisar brister med avseende på karakteristik av patienterna, såsom symtomens varaktighet och svårighetsgrad.

Placebokontrollerade studier har endast företagits med syrahämmande medel och av dem är ett fåtal metodologiskt invändningsfria. Studierna visar att efter en till två veckors behandling med syrahämmare upplever omkring 70 procent av patienterna symtomlindring. Effekten jämfört med placebo är statistiskt belagd, men inte imponerande eftersom även i placebogruppen omkring 40 procent uppnår motsvarande symtomförbättring.

Sammanfattningsvis utgör gastroesofageal refluxsjukdom utan påvisad esofagit indikation för behandling med syrahämmande medel, även om den terapeutiska effekten är begränsad.

Funktionell dyspepsi – nej

Utan undersökning, främst med gastroskopi, kan inte avgöras huruvida aktuella magbesvär är organiskt betingade, exempelvis ulcus eller esofagit sekundär till reflux, eller funktionella. Behandlingen är därför företrädesvis grundad på klinisk erfarenhet, eftersom de patofysiologiska mekanismerna är ofullständigt kända. I många studier, vars målsättning har varit att evaluera effekten av behandling av funktionell dyspepsi, har ingått en hög andel patienter med halsbränna, som är ett symptom på refluxsjukdom. De positiva behandlingsresultat som rapporterats i vissa av studierna, kan således helt eller delvis förklaras av att patientselektionen varit inadekvat (patientmaterialet inte lämpligt för syftet).

I avvaktan på väl designade studier och evidensbaserad kunskap om patogenes utgör funktionell dyspepsi ingen indikation för behandling med syrahämmande medel.

Andra läkemedel, som t ex verkar på magsäckens rörelsemönster eller dess tömningshastighet, har också prövats i symtomlindrande syfte. Antalet rapporterade studier på området är betydande, men många har exkluderats med anledning av otillräcklig patientstorlek eller bristfällig

prövningsplan. Vid funktionell dyspepsi är effekten hittills inte styrkt för något av dessa läkemedel.

NSAID-relaterad ulcussjukdom – ja

Ulcus som uppkommer under behandling med NSAID är vanligast förekommande i magsäcken. Oberoende av val av syrahämmande läkemedel läker såren i hög frekvens om NSAID utsätts. Detta bör följaktligen vara den första åtgärden om möjligt.

De läkemedel som huvudsakligen har studerats är histamin-2-receptor-antagonister, protonpumpshämmare och en prostaglandin E₁-analog (misoprostol). Det sistnämnda läkemedlet har förutom slemhinneskyddande effekt också en syrahämmande verkan. Tyvärr har misoprostol en hög frekvens av diarrébiverkan. Dessutom kan misoprostol verka uteruskontraherande (sammandragande av livmodern), varför medlet är kontraindicerat under graviditet och till kvinnor i fertil ålder såvitt inte adekvat antikonception föreligger.

I många fall är det nödvändigt med hänsyn till grundsjukdomens natur att fortsätta den insatta NSAID-behandlingen. Det är då av vikt att använda de syrahämmande medel som visat sig vara mest effektiva.

Fyndet i det fåtal studier som accepterats för granskning i rapporten visar att samtliga behandlingsprinciper medför sårsläkning. Protonpumpshämmaren omeprazol har i de två jämförande studierna som accepterats för granskning i rapporten visat en bättre effekt, men samtliga behandlingsprinciper medför sårsläkning. Likaså kan profylaktisk syrahämmande behandling övervägas när medicinering med NSAID inleds eller pågår hos patienter med ökad risk för ulcus (primärprofylax) och till patienter som tidigare drabbats av ulcus under behandling med NSAID (sekundärprofylax).

Hög ålder, tidigare ulcus, samtidig kortisonbehandling samt andra komplicerande sjukdomar ökar risken för att ulcus och erosioner uppkommer under medicinering med NSAID. I dessa fall ska förebyggande behandling övervägas. I de primär- och sekundärprofylaktiska studierna redovisas i princip samma resultat som i läkningsstudierna, men de skiljer sig något åt beroende på sårlokaliseringen. Omeprazol har en bättre skyddande effekt än misoprostol vad avser sår i tolvfingertarmen och än

ranitidin vad gäller sår i magsäcken. Misoprostol förhindrar uppkomst av sår i magsäcken mer effektivt än ranitidin.

När NSAID-medicinering insätts bör preparat med lägsta biverkningsrisk väljas och vidare lägsta effektiva dosering användas. Vid vissa kroniska ledsjukdomar utgör smärtstillande läkemedel utanför NSAID-gruppen inte sällan lämpliga alternativ.

Dyspepsirelaterade sjukdomar i ett samhällsperspektiv

Ur samhällets intresse är det av värde att följa kostnaden för en viss sjukdomsgrupp och söka reducera höga och snabbt stigande kostnader såvida detta kan ske utan försämring av vårdkvalitet.

Direkta kostnader för dyspepsi betingas av läkarkonsultationer jämte gastroskopiska och andra undersökningar, slutenvård samt läkemedel. Trots omfattande statistik i svensk hälso- och sjukvård saknas i flera avseenden säker information om direkta kostnader. Ett återkommande problem är bristfällig diagnosregistrering i öppenvård. Enligt uppgifter från vårdcentraler med mer noggrann registrering söker drygt 2 procent av befolkningen årligen för magbesvär. Härtill kommer besök hos privat- och fritidspraktiker, vilket för landet i sin helhet skulle innebära att 3 procent, 275 000 individer, söker för magbesvär. Totala antalet läkarbesök för magbesvär har därför uppskattats till omkring 550 000–600 000 per år. Landets totala kostnader för läkarbesök beräknas till 41 miljoner kronor. Kostnader för vård på sjukhus, 194 miljoner kronor, bygger på solid information om antalet vård dagar 70 174 (år 1996).

Av Apoteksbolagets statistik framgår att försäljningen av läkemedel för magsjukdomar (ulcus, reflux, gastrit och dyspepsi – de två sistnämnda ungefär liktydiga med funktionell dyspepsi) totalt motsvarade 1 355 miljoner kronor för 1998. Magsårsgruppen intar därmed en andra plats efter psykofarmaka. Ett instrument att kontinuerligt följa förskrivning av läkemedel är Diagnos–Receptundersökningen som introducerades 1978. Uppgifter från läkare för perioden oktober 1997–september 1998 var att magsårsmedicin förskrivits för diagnoserna ulcus och GERD med esofagit i 10 procent respektive 15 procent av de patienter som sökte för magbesvär. Uppgiften från Apoteksbolaget att försäljningen av magsårs-

medicin för funktionell dyspepsi, enligt Diagnos-Receptundersökningen uppgår till 480 miljoner är anmärkningsvärd, eftersom denna diagnos inte är godkänd indikation.

De indirekta kostnaderna uppkommer av beräknat produktionsbortfall till följd av kort- eller långtidssjukfrånvaro. Kostnaden för sjukfrånvaro är svårbedömd, vilket delvis sammanhänger med att ersättningsreglerna ändrats. Under perioden 1990–1997 har sjukskrivningar generellt halverats. För dyspepsi beräknas sjukskrivningsdagarna endast ha sjunkit med cirka 20 procent, från 2,4 till 1,9 miljoner dagar, om man tar hänsyn också till de första 14 dagarnas frånvaro. Kostnaden för sjukfrånvaro kan därmed uppskattas till 1 780–2 410 miljoner kronor. Nya förtidspensioneringar pga dyspepsi motsvarar omkring 65 heltidsanställda per år, vilket leder till en kostnad på 120 miljoner kronor, uttryckt som nuvärdet räknat fram till ålderspensioneringen. De totala kostnaderna för dyspepsi uppgår enligt dessa beräkningar till 3,7–4,4 miljarder kronor.

Sammanfattningsvis har den totala årliga kostnaden för dyspepsi beräknats till omkring 3,7–4,4 miljarder kronor. Läkemedelskostnaderna har stigit markant, från 2–3 procent till 25–30 procent av den totala kostnaden, vilket till stor del kan bero på förskrivning av magsårsmedicin för inte godkända diagnoser. Strategier för kostnadseffektiv utredning och behandling av dyspepsi är uppenbarligen av stort samhällsintresse.

Synpunkter på val av diagnosmetod

Omkring 3 procent (275 000) av den vuxna befolkningen konsulterar årligen läkare och erhåller recept på så kallad magsårsmedicin efter mer eller mindre omfattande undersökning. Vanligen är diagnosen baserad på enbart symtombeskrivning, varför den exakta diagnosen t ex ulcus-sjukdom, utan företagen gastroskopi är osäker. Det kan röra sig om både över- och underdiagnostik. Enligt vår enkätundersökning utförs årligen omkring 140 000 gastroskopier för icke-prioriterade fall. Hur många patienter med icke akuta eller alarmerande magbesvär som gastroskoperas kan inte fastställas – ett okänt antal patienter blir undersökta vid mer än ett tillfälle. Eftersom det vore alltför resurskrävande och inte heller rationellt att gastroskopera samtliga patienter med dyspepsi, har alternativa diagnostiska strategier kommit att användas. Det gäller

speciellt för yngre människor, med lågt insjuknande i allvarlig magsjukdom såsom cancer, och vid läkarkonsultation i primärvården.

För några år sedan lanserades en ”treat and scope”-metod, dvs att initialt behandla med magsårsmedicin och företa gastroskopi endast vid otillfredsställande terapieresultat. En dansk välrenommerad avhandling visade att denna strategi av flera anledningar varken var kostnadseffektiv eller uppskattad av patienterna.

Upptäckten av samband mellan *H. pylori*-infektion och ulcussjukdom i förening med enkla metoder för diagnostik av infektion har lett fram till strategin ”test and scope”. Denna innebär att endast patienter med *H. pylori*-positivitet remitteras för gastroskopisk undersökning. Enligt flera samstämmiga studier kan omkring 20–25 procent av gastroskopier undvikas, vilket ter sig som rationell strategi. Synsättet är emellertid starkt förenklat, många andra fakta behöver vägas in och helhetsbilden är väsentligt mer komplicerad.

I Finland och Holland har det inletts randomiserade studier som inom några år kommer att kunna belysa olika strategiers kostnadseffektivitet. I rapporten har vi konstruerat ett beslutsträd för utredning och behandling av patienter (<45 år) med dyspeptiska besvär av icke alarmerande natur. Kostnadsberäkningar har utförts mot bakgrund bl a av kända eller sannolika frekvenser av sjukdomar, resultat med olika behandlingsalternativ och spontan förbättring med tidsperspektivet utökat till ett år efter det initiala ställningstagandet. Modellanalysen visar att ”test and scope”-strategien är förenad med lägre kostnader om mindre än 55–60 procent av de *H. pylori*-negativa patienterna, som således handläggs utan gastroskopi, återkommer och då behöver utredas. Om den brytpunkten överskrids blir initial gastroskopi utan föregående *H. pylori*-screening billigare. Det finns få uppgifter i litteraturen om hur stor andel som faktiskt återkommer efter empirisk behandling utan ytterligare diagnostik; de mest relevanta uppgifter som finns publicerade härstammar från den ovan nämnda avhandlingen. Även om oenighet råder om i vilken utsträckning studiedesignen lett till en ökad återbesöksbenägenhet fann man där att hela 66 procent återkom och blev gastroskoperade inom ett år. Om denna siffra är tillämplig också på svenska ”test and scope”-patienter är den föreslagna strategin dyrare än det konventionella omhändertagandet

med initial gastroskopi utan föregående *H. pylori*-test. På det stora hela är emellertid skillnaderna i kostnaderna mellan de två strategierna förhållandevis små. Känslighetsanalys visar att beslutsmodellen i praktiken är okänslig för olika antaganden om andelen av patienterna som har organisk sjukdom. Likaså är den väsentligen okänslig för variationer i gastroskopins sensitivitet att upptäcka ulcus. Sensitiviteten kan antas sjunka om utredningsresurserna överlastas, med långa väntetider som följd, men ur sjukvårdens kostnadssynpunkt har detta således ingen stor betydelse. Däremot påverkas kostnaderna – och därmed brytpunkten när den ena strategien bli billigare än den andra – i viss mån av benägenheten att senare *H. pylori*-testa patienter som inte initialt blivit testade och att eradikeringsbehandla de patienter med funktionell dyspepsi som till följd av den initiala screeningen fått en positiv *H. pylori*-diagnos.

Vad som tillkommer i den kliniska vardagen är de olika metodernas tillgänglighet, främst gastroskopiverksamhetens kapacitet och därmed väntetider. Enkätundersökningen visar att väntetiden för icke prioriterad gastroskopi var densamma, omkring fyra veckor, 1987 och 1996–1997. Av intresse är att omfattningen av gastroskopiverksamheten varierar betydligt i landet och är i de två nordligaste länen klart högre än riksgenomsnittet, omkring 2 100 jämfört med 1 748 per 100 000 invånare.

Synpunkter på ventrikelcancer och screening av *H. pylori*

H. pylori klassificerades redan 1994 som en cancerframkallande faktor, detta mot bakgrund av ett ringa antal epidemiologiska studier. Flertalet studier, framför allt sådana med högt bevisvärde, bekräftar ett samband, om än relativt svagt, mellan bakterieförekomsten och risk för uppkomst av ventrikelcancer. Tolkningen är för närvarande att faktorer såsom högre cancerrisk med vissa bakteriestammar eller andra okända faktorer är av mer avgörande betydelse för cancerutvecklingen. Tills ökad insikt om dessa förhållanden inhämtats är det inte motiverat att rekommendera allmän eller ens riktad screening av *H. pylori*-infektion i cancerpreventivt syfte.

Några kvarstående problem – angelägna forskningsuppgifter

Av de mångfald problem som trots all intensifierad gastroenterologisk forskning återstår eller t o m uppkommit, står de som berör *H. pylori* och funktionell dyspepsi i fokus.

Upptäckten av *H. pylori* kastar ett nytt ljus över orsak till ulcussjukdom, men nya frågor har dykt upp. Vilka faktorer, genetiska respektive omgivningsrelaterade, är ansvariga för att endast en minoritet av infektionsbärare drabbas av ulcussjukdom? Vilka är de mekanismer i magsäcks-slemhinnan som skyddar respektive ökar risk för sårutveckling? Är vissa *H. pylori*-stammar mer virulenta (sjukdomsalstrande) än andra och kan dessa diagnostiseras med enkla metoder? Framtida möjligheter till prevention av ulcussjukdom är beroende av i vilken mån dessa frågor kan besvaras.

Med den generellt ökade användningen av antibiotika har det följt en tillkomst av bakteriestammar som är resistenta mot antibiotika. Denna resistensutveckling gäller även de antibiotika som ingår i trippelbehandling vid eradikering av *H. pylori*. Även om resistensläget i nuläget är relativt betryggande finns det anledning att följa utvecklingen av terapiresistenta stammar. En viktig och logisk åtgärd för att minimera riskerna är att eradikeringsbehandla *H. pylori* endast på strikta indikationer.

Orsakerna och mekanismerna bakom symtomkomplexet funktionell dyspepsi är för närvarande ofullständigt kända. Patientgruppen är säkerligen heterogen. En viss andel har besvär som är syrarelaterade. En större andel har sannolikt motoriska rubbningar, som kan relateras till ökad känslighet (visceral hypersensitivitet) med hyperaktivitet (ökade reflexer) i mag–tarmkanalen. En viss likhet antas kunna föreligga med symtomkomplexet vid colon irritabile. Hur representativa och betydelsefulla dessa rubbningar är för uppkomst av magbesvären vid funktionell dyspepsi är öppna frågor. Ökad kunskap om magsäckens funktion är uppenbarligen en viktig förutsättning för effektiv behandling av magbesvären. Även utan sådan kartläggning finns betydande anledning att utveckla metoder som bättre utvärderar resultaten vid kliniska behandlingsstudier. Eftersom objektiva resultatmått saknas, är behovet stort att utveckla förfinade metoder för beskrivning och gradering av symtom enligt självrapportering.

Medan behandling av väldefinierade sjukdomar som diabetes mellitus och hypertoni bygger på att de diagnostiska kriterierna, och i stort sett även behandlingsmålen, är väletablerade, är beslutsunderlaget för behandling av funktionell dyspepsi däremot ofta tunt. Svenska och engelska erfarenheter är att läkemedel utan godkänd indikation och utan dokumenterad effekt i kontrollerade studier förskrivs i en allt accelererande omfattning. Angeläget är därför att analysera vad som styr respektive effektiviserar implementering av kunskapsläget.

2. Vad är dyspepsi?

Allmänt om dyspepsi

Ordet dyspepsi kommer från grekiskan och betyder dålig (dys) matsmältning (pepsi). De besvär som sammanfattas i detta begrepp utgörs av smärtor eller obehag i övre delen av buken samt halsbränna, sura uppstötningar, dålig aptit, tidig mättnadskänsla, uppspändhet, illamående och kräkningar som kan vara relaterade till måltid. Symtomen ska inte vara tillfälliga utan ihållande under en längre tid, veckor–månader. Den senaste definitionen som angivits av en internationell grupp är ”outredd smärta eller obehag av konstant eller periodisk karaktär centrerad till bukens övre del” [26].

I dagligt tal används bl a magkatarr som beteckning på dyspepsi. Ett annat begrepp som använts för att beteckna de symtom som är förbundna med dyspepsi är gastrit. Gastrit är emellertid inte en klinisk utan en patologisk-anatomisk term, som innebär inflammatoriska förändringar av magslemhinnan, konstaterade vid mikroskopisk undersökning. Det finns inget samband mellan symtom och förekomst av gastrit.

Dyspepsi kan ha många orsaker och är antingen organisk eller funktionell.

Organisk dyspepsi

I begreppet ingår tillstånd som orsakas av sjukdomar i mag–tarmkanalens övre del, framför allt sår i tolvfingertarm och magsäck; ulcus duodeni/ventriculi. Vidare ingår refluxsjukdom, dvs med uppstötningar från magsäck till matstrupen, inflammation i matstrupen (esofagit), cancer i matstrupe och magsäck samt sjukdom i gallvägar eller bukspottskörtel [12]. Dessa förändringar kan oftast fastställas vid utredning.

Sår i magsäck och tolvfingertarm (ulcus ventriculi/duodeni)

Sår i magsäck och tolvfingertarm innebär en djup sammanhängande slemhinneskada, som når slemhinnans muskellager. Såret i magsäcken omges av en kronisk inflammation i slemhinnan, kronisk gastrit. Sår belägna i tolvfingertarmen och prepyloralt, dvs inom 3 cm från nedre magmunnen (pylorus) i magsäcken, sammanfattas under beteckningen peptiska sår. Med få undantag föreligger vid sår i tolvfingertarmen samtidig infektion av bakterien *H. pylori*. Peptiska sår är förknippade med ökad saltsyrasekretion som orsakas av *H. pylori* via en ökad stimulering av gastrincellerna i antrum. *H. pylori* och den antrala (i magsäckens nedre del) gastriten medför också en påverkan på somatostatincellerna med en nedsatt frisättning av somatostatin och således en defekt hämning av syrasekretionen. Detta betingas också av genetiska faktorer.

Vid en ökad saltsyramängd i tolvfingertarmen skapas en så kallad gastrisk metaplasi i tolvfingertarmen, dvs en förändring till en magsäckliknande slemhinna, som sedan koloniserar av *H. pylori* med utveckling av sår [21]. Såren i magsäcken med undantag av de pylorusnära anses traditionellt sammanhänga med en bristande balans mellan de mekanismer som skyddar slemhinnan och de som skadar slemhinnan. Slemhinneskyddande faktorer är produktionen av slem och bikarbonat, skadande är enzymet pepsin och saltsyra. Vid sår i magsäcken förekommer samtidig infektion med *H. pylori* i upp till 70 procent av patienterna [15,30]. *H. pylori* i fundus (övre delen av magsäcken) påverkar de där belägna parietalcellerna med en minskad saltsyraproduktion som följd. Inflammationen i sig minskar slemhinnans motståndskraft generellt med risk för sårbildning [21]. Eftersom förekomsten av *H. pylori* i befolkningen är flerfaldigt högre än förekomsten av sår i tolvfingertarmen och magsäcken måste uppenbarligen andra orsaker bidra till uppkomst av såren. Sår i tolvfingertarmen är vanligare hos män än hos kvinnor. Kunskapen om sårens uppkomst i relation till *H. pylori*-infektion och genetiska faktorer är alltjämt ofullständig. Antiinflammatoriska läkemedel som används vid bland annat reumatiska åkommor – NSAID (nonsteroid anti-inflammatoriska läkemedel) och acetylsalicylsyra – minskar slemhinnans motståndskraft mot skadande ämnen och kan orsaka sår i magsäcken, men även i tolvfingertarmen. Betydelsen av olika livsstilsfaktorer har länge diskuterats

men av många utförda studier har endast ett fåtal starkt bevisvärde. Rökning har visats öka risk för ulcussjukdom [2,3,18]. Alkoholens roll är mindre säkerställd. Samband mellan personlighetstyper respektive psykisk stress och ulcussjukdom har studerats i decennier, men flertalet undersökningar är metodologiskt bristfälliga. Psykosociala faktorer förenade med kronisk stress har visats medföra en något ökad risk för uppkomst av sår i tolvfingertarmen [3,20]. Sårbildning förekommer även då ingen orsak kan fastställas. Symtomen vid magsår är inte så typiska, att dessa personer kan identifieras i den stora gruppen med dyspepsi. Möjligen förekommer nattlig smärta med matlindring oftare vid sår i tolvfingertarmen. Hos äldre personer med ulcussjukdom framkom i en svensk avhandling oftare avmagring, minskad aptit och illamående, än buksmärter [34].

Efter utläkning av sår i tolvfingertarmen uppstår vid gastrokopisk uppföljning nytt sår hos 60–70 procent inom ett år [8,16,19]. I sällsynta fall kan ett sår bryta igenom hela tarmväggen (perforation) med blödning och förträngning av nedre magmunnen. Blödning inträffar årligen hos några procent av patienterna med tidigare okomplicerat sår i tolvfingertarmen. Patienter som tidigare haft en sårkomplikation har mer än dubbelt så stor risk (5 procent/år) att råka ut för ytterligare en komplikation [9,10,24]. Vid utläkt sår i magsäcken får 50–80 procent ytterligare sårbildning vid uppföljning det närmaste året [6,17,25].

Refluxsjukdom

Den reflux detta begrepp avser är uppstötningar av maginnehåll genom övre magmunnen till matstrupen (gastroesofageal reflux). Vid refluxsjukdom sker frekventa uppstötningar vanligast efter måltid, men också vid förändring av kroppsläget såsom framåtböjning och vid liggande. I cirka 30–50 procent av fallen utvecklas en inflammation av slemhinnan i nedre delen av matstrupen (esofagit) [5,11], vilken kan konstateras vid direkt inspektion med gastroskop. Vid avsaknad av inflammation vid endoskopi eller där osäkerhet föreligger och behov finns kan surhetsgraden (pH) mätas i nedre delen av matstrupen under ett dygn (24 timmars pH-mätning).

Refluxsjukdom beror på en bristande funktion av övre magmunnen som normalt hindrar att maginnehåll stöts upp från magsäcken till matstrupen (reflux). Inte sällan förekommer ett bråck i diafragmamuskulaturen (hiatusbråck), vilket medför att delar av magsäcken glider upp i bröst-korgen. Andra faktorer är att den framåt drivande motoriken i esofagus är försvagad, att övre magmunnen avslappas onormalt intermittent eller att magsäckens motorik förändrats med förlångsammat tömning av magsäcken.

Typiska symtom vid refluxsjukdom är sura uppstötningar, halsbränna samt svidande smärta i övre delen av buken upp bakom bröstbenet efter måltid. Andra symtom kan vara sväljningssvårigheter, klumpkänsla i halsen, smärtsamma sväljningar, ökad salivation, rapningar, tidig mättnadskänsla och regurgitationer (uppstötningar av mat). Atypiska symtom kan vara bröstsmärtor, kronisk hosta, heshet och halsont. Symtomen kan förvärras i liggande ställning och vid framåtböjning. Vid esofagit kan komplikationer inträffa med sårbildning och blödningar, men också förträngning. Likaså kan i den nybildade magslemhinna som sträcker sig upp i matstrupen utvecklas cellförändringar med en ökad risk för cancerutveckling (Barretts oesophagus).

Funktionell dyspepsi

Detta tillstånd föreligger när utredning av besvären inte kunnat fastställa någon bakomliggande organisk orsak. Enbart symtomens karaktär kan inte särskilja funktionell från organisk dyspepsi. För diagnosen funktionell dyspepsi måste organiska sjukliga processer uteslutas med rimlig sannolikhet. Omfattningen av den nödvändiga utredningen får då anpassas till föreliggande symtombild. Refluxliknande dyspepsi hänförs nu helt till refluxsjukdom i den nya Rom-definitionen av funktionell dyspepsi [28].

Tidigare benämningar för funktionell dyspepsi var essentiell dyspepsi och non-ulcer-dyspepsi (NUD) [23,26]. Dessa begrepp används alltmer sällan eftersom den funktionella dyspepsin inte bara innefattar symtom, som återfinns vid sårjukdom.

Man har tidigare indelat funktionell dyspepsi i tre grupper, nämligen magsårsliknande, refluxliknande och dysmotilitetsbetingad dyspepsi.

Vid magsårsliknande dyspepsi dominerade symtom med återkommande smärta i övre delen av buken, mest uttalad nattetid i fasta med matlindring. Förekomst av *H. pylori* är något vanligare vid funktionell dyspepsi än i befolkningen i övrigt [4]. Refluxliknande besvär innefattade framför allt bröstbränna och sura uppstötningar medan symtom på dysmotilitet var illamående, kräkningar, tidig mättnadskänsla, aptitlöshet, uppspändhet efter måltid samt obehag i övre delen av buken. Ungefär 70 procent kunde indelas i dessa subgrupper, men där 30 procent ingick i flera undergrupper. En tredjedel av patienterna kunde däremot inte subgrupperas och klassificerades därför som ospecifik dyspepsi [27,31]. Denna indelning har man numera mer eller mindre övergivit [1].

En betydande andel av patienterna med funktionell dyspepsi har också rubbningar av avföringen, vilket gör gränsdragningen gentemot funktionell tarmrubbning (colon irritabile, IBS, "irritable bowel syndrome") svår. Det är möjligt att de symtom som förekommer är olika manifestationer av en och samma generella störning. Ungefär 30–60 procent har symtom från båda lokaliseringarna. Samtidigt framhäver man i den senaste definitionen av funktionell dyspepsi (Rom 1999) [28] att symtomen inte ska vara accepterade med avföringsrubbningar eller att symtomen lindras i och med avföring. Visceral hypersensitivitet, dvs en ökad känslighet för olika stimuli i mag-tarmkanalen, är gemensamt för de båda åkommorna. Andra faktorer är däremot särskiljande såsom rörelsemönstret i mag-tarmkanalen och kombinationen av symtom [14,32]. Funktionell dyspepsi är lika vanlig hos män som hos kvinnor. Jämfört med sår i tolvfingertarmen finns en högre frekvens av psykiska faktorer i denna patientgrupp [7,33]. De orsaker och mekanismer som ligger bakom funktionell dyspepsi är sålunda alltjämt bristfälligt kända.

Gastrit

Gastrit är en patologisk anatomisk diagnos som med säkerhet endast kan fastställas vid inspektion av slemhinnan i mikroskop. Den innebär en inflammation i slemhinnan, vanligen orsakad av infektion med *H. pylori*. Grupper av gastroenterologer och patologer har klassificerat graden av inflammation i den så kallade Sydney-klassifikationen reviderad i Houston [13,22] på följande sätt:

Den kroniska inflammationen i slemhinnan kan graderas genom förekomsten av följande faktorer: täthet av *H. pylori*, aktiva inflammatoriska förändringar, kroniska inflammatoriska förändringar, förtvining (atrofi) av slemhinnan och intestinal metaplasi (förekomst av tunntarmsliknande slemhinna i magsäcken). Vid den gastrit som orsakas av *H. pylori* föreligger en ytlig inflammation ofta begränsad till magsäckens nedre del (antrum). En del patienter utvecklar dessutom sår i tolvfingertarm och/eller magsäck. I en mindre grupp patienter utvecklas en mer djupgående och utbredd inflammation även omfattande magsäckens övre del (fundus). I det vidare förloppet förtvinar slemhinnan och dess körtlar som producerar saltsyra och pepsin (slemhinneatrofi). Det är möjligt att det är speciella bakteriestammar inom gruppen *H. pylori* som leder till utveckling av sår, respektive förtvining.

Vid antibiotikabehandling av bakomliggande infektion med *H. pylori* ses en minskning av inflammationen upp till ett år efter behandlingens genomförande. Det är fortfarande osäkert i vilken grad förändringarna helt kan försvinna och slemhinnan återfå normalt utseende [29]. Det finns ingen relation mellan förekomsten av inflammation i magslemhinnan och de symtom som förekommer vid dyspepsi.

Referenser

1. Agréus L, Talley N. Challenges in managing dyspepsia in general practice. *BMJ* 1997;315:1284-88.
2. Anda R, Williamson D, Escobedo L et al. Smoking and the risk of peptic ulcer disease among women in the United States. *Arch Intern Med* 1990;150:1437-41.
3. Anda R, Williamson D, Escobedo L. Self-prevented stress and the risk of peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1992;152:829-33.
4. Armstrong D. Helicobacter pylori infection and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(Suppl 215):38-47.
5. Bate CM, Griffin SM, Keeling PW et al. Reflux symptom relief with omeprazol in patients without unequivocal oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:547-55.
6. Berlin RG, Root JK, Cook TJ. Nocturnal therapy with famotidine for 1 year is effective in preventing relapse of gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;2:161-71.
7. Bernersen B, Johnsen R, Staume B. Non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer: the distribution in a population and their relation to risk factors. *Gut* 1996;6:822-25.
8. Bianchi Porro G, Petrillo M. The natural history of peptic ulcer disease: The influence of H₂-antagonist treatment. *Scand J Gastroent* 1986;21(Suppl 121):46-52.
9. Bonnevie O. The incidence of gastric ulcer in Copenhagen County. *Scand J Gastroenterol* 1975;10:231-39.
10. Bonnevie O. The incidence of duodenal ulcer in Copenhagen County. *Scand J Gastroenterol* 1975;10:385-93.
11. Carlsson R, Galmiche JP, Dent J, Lundell L and Frison L. Prognostic factors influencing relapse of oesophagitis during maintenance therapy with antisecretory drugs: a metaanalysis of long-term omeprazol. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:473-82.
12. Colin-Jones DG, Bloom B, Bodemar G, Crean G, Freston J, Gugler R, Malagelada JR, Nyrén O, Petersen H, Piper D. Management of dyspepsia: report of a working party. *Lancet* 1988;1:576-79.
13. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P et al. Classification and Grading of Gastritis. The Updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996;20(10):1161-81.
14. Dotevall G, Svedlund J, Sjödin I. Symptoms in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1982;17(Suppl 72): 16-19.
15. Graham DY, Lew GM, Klein PD et al. Effect of treatment of Helicobacter pylori infection on the long term re-currence of gastric or duodenal ulcer: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116:705-08.
16. Gudmund-Höjer F, Jensen KB, Krag E, Rask-Madsen J, Rahbek I. Prophylactic effect of cimetidine in duodenal ulcer disease. *Br Med J* 1978;1:1095-97.
17. Jensen KB, Möllman KM, Rahbek I et al. Prophylactic effect of cimetidin in gastric

- ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14:175-76.
18. Johnsen R, Helge O, Straume B, Burhol PG. Aetiology of peptic ulcer: a prospective population study in Norway. *J Epid Comm Health* 1994;48:156-60.
19. Lam SK, Ching CK. Sucralfate in clinical practice. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9:401-11.
20. Lewin J, Lewis S. Organic and psychosocial risk factors for duodenal ulcer. *J Psychomatic Research* 1995;39:531-48
21. Mc Coll K, El-Omar E, Gillen D. Pathophysiologic aspects of peptic ulcer disease. *JAMA* 1998;14 (Suppl 2):8-12.
22. Misiewicz JJ. The Sydney System: a new classification of gastritis. Introduction. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:207-08.
23. Nyrén O, Adami HO, Gustavsson S, Lindgren PG, Lööf L, Nyberg A. The "epigastric distress syndrome"; a possible disease entity identified by history and endoscopy in patients with non-ulcer dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:303-09.
24. Penston JG, Wormsley KG. Efficacy and safety of long-term maintenance treatment of duodenal ulcers. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:1145-52.
25. Sontag SJ. Current status of maintenance therapy in peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1988;83:607-17.
26. Talley NJ, Colin-Jones D, Koch KL, Koch M, Nyrén O, Stanghellini V. Functional dyspepsia: a classification with guidelines for diagnosis and management. *Gastroenterol Int* 1991;4:145-60.
27. Talley NJ, Weaver AJ, Tesmer DL, Zinsmeister AR. Lack of discriminant value of dyspepsia subgroups in patients referred for upper endoscopy. *Gastroenterology* 1993;105:1378-86.
28. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GNJ. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;(Suppl II):II37-42.
29. Tucci A, Biasco G, Paravo GF. Effect of Eradication of *Helicobacter pylori* in patients with Fundic Atrophic Gastritis. *N Eng J Med* 1997;336:957-58.
30. Tytgat GNJ, Rauws EAJ. *Camphylobacter pylori* and its role in peptic ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:183-96.
31. Veldhuyzen van Zanten SJO. The role of *helicobacter pylori* infection in non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(Suppl 1):63-69.
32. Whitehead WE, Gibbs NA, Li Z, Drossman DA. Is functional dyspepsia just a subset of the irritable bowel syndrome. *Ballieres Clin Gastroenterol* 1998;12:443-61.
33. Wilhelmsen I, Haug TT, Ursin H, Berstad A. Discriminant analysis of factors distinguishing patients with functional dyspepsia from patients with duodenal ulcer. Significance of samatization. *Dig Dis Sci* 1995;40:1105-11.
34. Wroblewski M. Clinical diagnosis in geriatric medicine, Thesis University in Lund 1990.

3. Historik

Under hela 1900-talet har smärtor och diffusa känslor av ont i magen varit vanliga symtom hos patienter i västvärlden. Uppkomsten av dessa symtom och deras samband med påvisbara förändringar i mag–tarmkanalen har varit föremål för många olika hypoteser. Stöd för sådana har funnits bland praktiserande läkare med magbesvär som specialitet, hos fysiologer med intresse för mag–tarmkanalen och hos kirurger med intresse för att förbättra och utveckla nya operationsmetoder såväl experimentellt som kliniskt.

En överproduktion av saltsyra utlöst via nervbanorna antogs under lång tid vara en viktig orsak till besvär från övre delen av buken, speciellt symtom från magsäcken. Kostens innehåll av substanser med retande egenskaper (hårdsmälta fibrer, hårt stekt mat) kunde vara en annan orsak till irriterad slemhinna och ökad saltsyreproduktion. Under 1940- och 1950-talen väckte tanken på psykiska stimuli stor uppmärksamhet för ett samband mellan produktion av saltsyra och en rodnad, irriterad slemhinna. Utvecklingen av magsåret och besvären därifrån tolkades som en effekt av ett samband mellan psyke (själv) och soma (kropp). Begreppet ”The peptic ulcer individual” som för en period vunnit allmänt erkännande tappade alltmer mark under 1970-talet.

Endast ett fåtal forskare undersökte möjligheten att infektioner kunde orsaka magsår. Efter att framgångsrikt ha kurerat sig själv drog den grekiske läkaren John Lykondis i slutet av 1950-talet slutsatsen att en bakteriell infektion var orsak. Tusentals patienter fick antibiotikum och de flesta blev symptomfria. Resultatet av behandlingsstrategin blev dock aldrig publicerad i medicinska tidskrifter.

Först på 1980-talet upptäckte australiensiska forskare, Marshall och Warren, att magsåret kunde hänga samman med infektion i magslemhinnan av en bakterie som fått namnet *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Först på 1990-talet blev denna teori mer allmänt omfattad sedan man i kliniska undersökningar visat att borttagande av bakterien och infektionen orsakade att magsåret snabbt läkte och inte återkom efter att såret läkt. Endast eradikering (borttagande) av infektionen med *H. pylori* hindrade recidiv.

Ändrad bakgrund – ändrad behandling

Som följd av de olika teorierna om bakgrunden till magsårsbesvär och liknande symtom från övre delen av matsmältningsapparaten har behandlingsmetoderna varierat med tiden.

Under lång tid ansågs icke retande (skonsam) kost och sängläge som de viktigaste åtgärderna vid magbesvär och sent under 1950-talet behandlades patienter med magsår med flera veckors sängläge på sjukhus med en så litet irriterande, helst också neutraliserande, skonkost (smaklös och fiberfri) som möjligt. Under den psykosomatiska eran var det viktigt att utreda patienternas emotionella och psykiska situation i familj och på arbete. Till slutet av 1980-talet var både medicinska och kirurgiska åtgärder utöver dessa riktade mot den ökade saltsyraproduktionen.

Den vetenskapliga ökade kunskapen utvecklades parallellt i experimentella laboratorier genom studier på djur och i kliniska undersökningar av patienter på sjukhus. Den tekniska utvecklingen gjorde det möjligt att studera magsäckens produktion av saltsyra hos patienter på ett mer exakt sätt än tidigare. Den röntgenologiska diagnostiken utvecklades och i synnerhet svenska röntgenologer bidrog med nya tekniker för undersökning av magsäck och tarm med kontrast. Med dessa kunde man fastställa förekomsten och den exakta lokaliseringen av slemhinnesår i magsäck och tolvfingertarm.

Möjligheter till behandling

De farmakologiska insatserna hos patienter med magbesvär innebar en så gott som total inriktning mot magsäckens produktion av saltsyra. Såväl direkt neutraliserande mediciner – antacida – som medel som påverkade bildningen av producerad saltsyra och magsäckens motorik – antikolinergika, atropin eller liknande substanser – fick stor användning. Effekten begränsades framför allt av att antikolinergika hade besvärande biverkningar vid högre dosering.

Den medicinska behandlingen var emellertid inte alltid framgångsrik och många patienter fick upprepade recidiv. Kirurgin utvecklade operationsmetoder som framför allt var inriktade på att minska den ökade produktionen av magsaft med högt saltsyrainnehåll. En av föregångsmännen

på detta område, den österrikiske kirurgen Billroth, angav ett flertal olika metoder att avlägsna delar av magsäcken på ett sådant sätt att saltsyraproduktionen minskade och tömningen av magsäcken till tarmen förbättrades.

Avlägsnande av delar av magsäcken kunde långt ifrån alltid ske ostraffat. Många patienter fick långvariga komplikationer med snabb tömning av magsäck, vilket kunde leda till illamående, yrsel, blodtrycksfall och svettningar, så kallade ”dumpingsyndrom”. Ett förhållandevis stort antal patienter fick också efter kortare eller längre tid blodbrist. Man sökte därför i kirurgiska experimentlaboratorier efter andra metoder att påverka magsaften. Detta baserades på den ryske fysiologen och Nobelpristagaren Ivan Pavlovs upptäckt på hund att vagusnerven deltog i reglering av saltsyraproduktionen genom att skära av vagusnerven nära magsäcken (vagotomi) på olika nivåer. Under en period var vagotomi med olika direkta ingrepp mot magsäck eller övre delen av tunntarmen det mest använda ingreppet. Inte minst den svenskättade amerikanske kirurgen Lester Dragstedt gjorde här betydelsefulla insatser. Med dessa kirurgiska kombinationsmetoder försökte man undvika de negativa effekter som beskrivits ovan.

Ökade möjligheter och kunskaper

Under senare delen av 1900-talet har det skett en dramatisk utveckling framför allt inom fyra områden:

- Diagnosmetodiken (gastroskopi eller endoskopi) att studera slemhinnan direkt med ett särskilt instrument, gastroskop, har utvecklats. Instrumentet var först ett stelt rör, men genom utveckling av glasfiberoptik har det blivit mer lätthanterligt och medger direkt inspektion av magsäck och tolvfingertarm. Genom kombination med instrument för att ta prov (biopsi) från slemhinnan eller med videokamera kan man följa även små förändringar (SBU-rapport Gastroskopi – vid utredning av ont i magen, 1990, har behandlat denna metod).
- Receptorfarmakologin som har lett fram till läkemedel med en direkt inverkan på produktionen av saltsyra än tidigare. Sir James Black, nobelpristagare, identifierade läkemedel som hade direkt verkan på

vissa receptorer på ytan av de celler som frisätter saltsyra – histamin-antagonister av speciell typ (H₂-blockerare). Dessa blockerade frisättningen av saltsyra från de syraproducerande cellerna. I Sverige utvecklades en annan princip för att påverka saltsyraproduktionen – protonpumpshämmare som förhindrade bildandet av saltsyra i dessa celler. Införande av histaminantagonisterna och protonpumpshämmare revolutionerade behandlingen, och magsårskirurgins betydelse började avta. De ännu mer verksamma protonpumpshämmarna minskade sedan ytterligare behovet av kirurgiska ingrepp vid magsår eller andra syrarelaterade kliniska syndrom.

- Mikrobiologiska metoder som skapade möjligheter att isolera och identifiera olika bakteriella faktorer av betydelse för utveckling av magsår.
- Biokemiska metoder som möjliggjorde mer ingående studier av det invecklade regelsystem som styr magsäckens motorik och produktion av saltsyra även hos patienter. Därmed har våra kunskaper om de tillstånd som sammanhänger med besvär från övre delen av buken ökat markant.

Denna utveckling hade dock inte kunnat äga rum om det inte funnits ett intimt samarbete och intellektuellt utbyte mellan de kliniska forskare, medicinare eller kirurger, som behandlade patienter med magsår och liknande tillstånd, och de teoretiker som i experimentella laboratorier och ofta på försöksdjur studerat mekanismer av betydelse för magsäckens fysiologi, biokemi och patologi.

Milstolpar vad gäller utredning och behandling av magsjukdom relaterad till dyspepsi sammanfattas i Figur 1.

Olika principer för syrahämmande behandling redovisas i Figur 2.

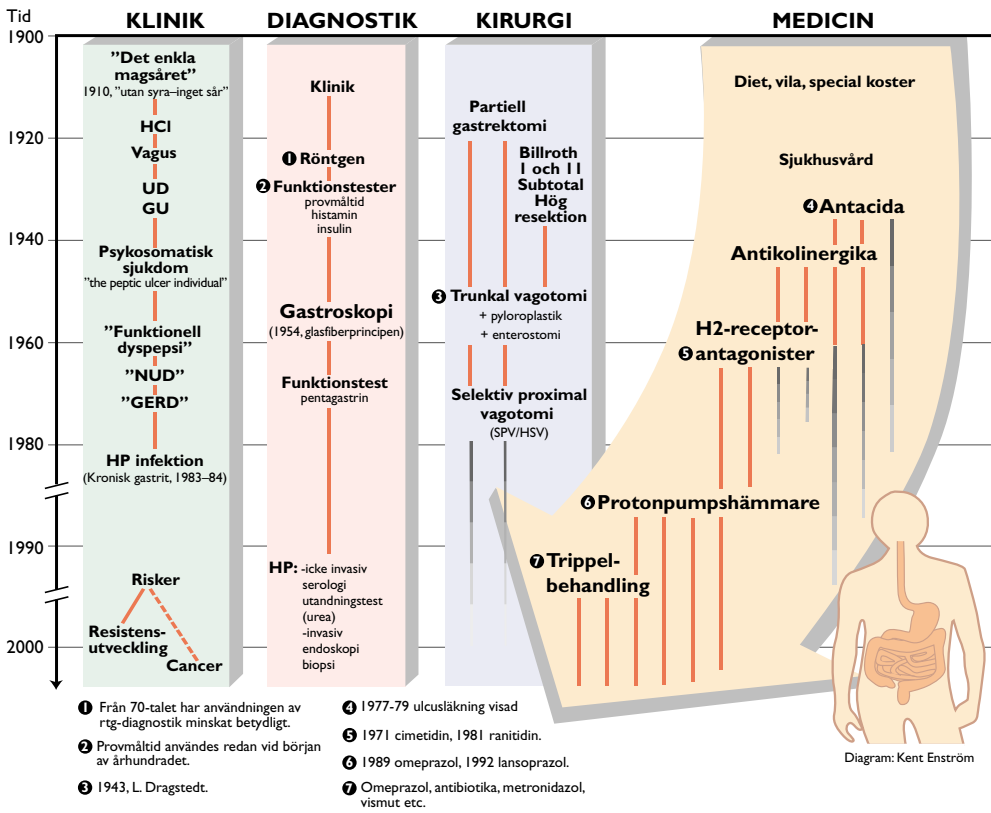
Ett stort genombrott

Det senaste stora genombrottet i fråga om magsårets etiologi skedde i början av 1980-talet då de australiensiska forskarna Barry J Marshall och Robin Warren rapporterade att de funnit en speciell typ av bakterie i magslemhinnan hos patienter med magsår. I självförsök kunde de också göra det troligt att denna bakterie som senare fått namnet *Helicobacter pylori* också orsakade de magbesvär som patienterna hade. De erhöll 1995

det amerikanska Albert Lasker Award för sin upptäckt. Tanken att magsår skulle bero på en infektion föreföll till en början ytterst främmande för så gott som alla kliniskt verksamma läkare som sett kost, saltsyra och psyke utgöra den triad som förknippades med magsårssjukdom.

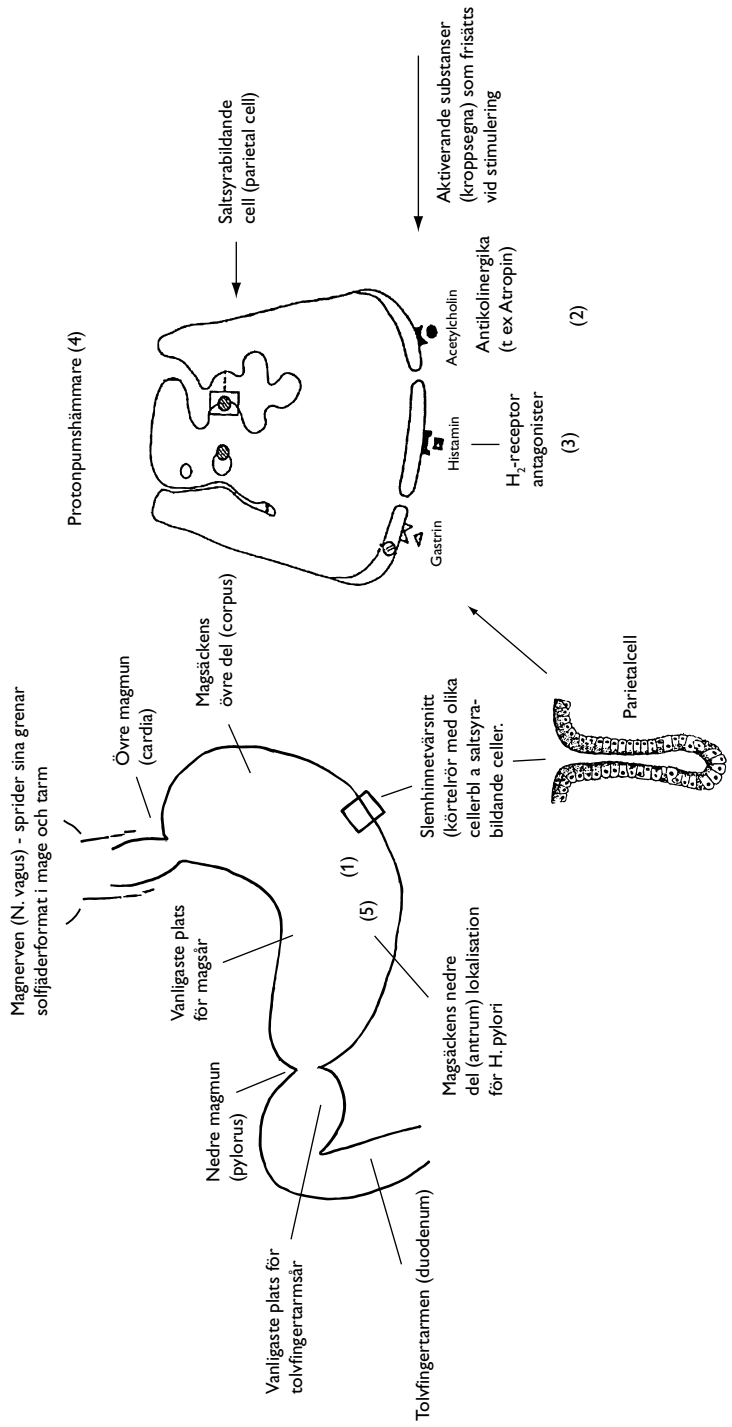
Det dröjde därför mer än tio år innan det allmänt accepterades att en kronisk infektion med *H. pylori*-bakterien var av avgörande betydelse för uppkomst av magsår. Vid en konsensuskonferens arrangerad av amerikanska National Institute of Health, februari 1994, skedde en definitiv bekräftelse. Denna upptäckt har emellertid lett till att behandlingen av magsår numera domineras av kombinationen antibiotika med protonpumpshämmare, eventuellt med någon annan hämmare av saltsyraproduktionen.

Hur kommer ulcus – dyspepsibehandlingen att se ut i framtiden? Många frågor återstår att lösa såsom strategin och eventuella miljörisker, antibiotikaresistenta bakteriestammar pga utbredd antibiotikaanvändning. Vidare – kommer betydelsen av psykogena faktorer och stress att få förnyad aktualitet? Problemen är alltså många och av olika natur, men förutsättningarna är bättre än tidigare att lösa dem. Några av dessa frågeställningar diskuteras ytterligare i rapportens avslutande kapitel.



Figur 1 Dyspepsi – Milstolpar i den historiska utvecklingen.

Figur 2 Mediciner som: Minskar surhetsgraden (höjer pH)-antacida (1). Ger hämning av normal stimulering (2). Ger hämning direkt på vissa cell-strukturer, så kallade receptorer för frisättning av saltsyra (3). Ger enzymhämmning för bildning av saltsyra (4). Förstärker slemhinneförsvaret (5).



4. Förekomst av dyspepsi hos befolkningen

Metodologiska synpunkter

Dyspepsi omfattar flera sjukdomar: ulcussjukdom med påvisbara sår i magsäck eller tolvfingertarm, refluxsjukdom med inflammatoriska förändringar i matstrupen (esofagit) och funktionell dyspepsi, ett symptomkomplex utan påvisbara organiska förändringar (se även Kapitel 2: Vad är dyspepsi?). Det är inte möjligt att utifrån de symptom som patienten erfar med någon säkerhet avgöra vilken av de olika sjukdomstillstånden som föreligger. Relativt ingående undersökningar krävs för att avgöra den bakomliggande grunden till magbesvären. Av detta följer att större befolkningsundersökningar som gäller väldiagnostiserad dyspepsi är ytterst resurskrävande och förklarar varför sådana epidemiologiska uppgifter är sparsamma. I olika undersökningar kan utredningen av dyspepsi ha drivits olika långt, vilket leder till en varierande blandning av de olika dyspepsisjukdomarna. En adekvat jämförelse mellan olika undersökares fynd är därför inte alltid möjlig.

Undersökningar om förekomst av dyspepsi uppvisar även andra typer av problem. Den subjektiva upplevelsen av en kroppslig signal, såsom värk och illamående, varierar i hög grad mellan olika individer beroende på konstitutionell läggning, kulturell bakgrund och inlärt förhållningssätt. Därutöver varierar den subjektiva upplevelsen inom individen, vilket beror på att yttre omständigheter kan påverka förmågan att hantera kroppsliga signaler. För att erhålla kliniskt relevanta och jämförbara svar på frågor om upplevda symptom har flertalet undersökare försökt definiera någon form av tröskelvärde. Det kan vara symptom som besväras, symptom som varat mer än en viss tid eller symptom som påverkar livsföringen. Ur sjukvårdens perspektiv är kanske symptom som föranlett läkarbesök de mest intressanta.

Ett annat problem vid epidemiologisk kartläggning av dyspepsi är att definiera när tillståndet börjat och när det slutat. Detta är av betydelse vid beräkning av sjukdomsmåttan prevalens och incidens.

Prevalens anger andelen personer i en befolkning som vid en given tidpunkt har en viss sjukdom.

Incidens anger andelen av tidigare friska i befolkningen som under en given tidsrymd, vanligen ett år, insjuknar i en viss sjukdom.

Eftersom dyspepsin typiskt fluktuerar i svårighetsgrad och besvärsfria perioder förekommer, är det inte sällan svårt att fastställa såväl prevalens som incidens. De flesta undersökare har därför valt att ange periodprevalens, dvs förekomst av sjukdomen ”någonsin” under en definierad tidsperiod. Eftersom både de som tillfrisknat och de som nyinsjuknat under denna period medtas, tenderar detta mått att överskatta den sanna prevalensen. Ett dilemma är också hur man för en person som under ungdomen haft någon enstaka besvärsperiod och som i medelåldern får samma symtom ska ange det första insjuknandet, vilket ju är avgörande för bestämning av incidensen.

Med hänsyn till de ovannämnda metodologiska problemen bör resultaten av de epidemiologiska undersökningarna av dyspepsi tolkas med försiktighet. Eventuella skillnader mellan olika tidsperioder och länder kan endast i begränsad omfattning utnyttjas för att klarlägga orsaker till sjukdomarnas uppkomst. Trots dessa reservationer finns anledning att redovisa de epidemiologiska data som föreligger, eftersom de belyser problemets omfattning och nya behandlingsmöjligheter står till buds.

Prevalens av dyspepsi

Trots alla metodologiska problem är tillgängliga data om dyspepsi i olika populationer förvånansvärt samstämmiga, se Tabell 1. I en noggrann studie med hög svarsfrekvens var prevalensen dyspepsi 32 procent under en 3-månadersperiod [3]. För personer med refluxsymtom uppgick prevalensen till 17 procent. I tidigare svenska undersökningar redovisades att prevalensen av dyspepsi under en 3-månadersperiod var 19 procent och ”någonsin” förekommit hos 37 procent [78,79].

I en amerikansk undersökning från Mayokliniken fann man att 26 procent av befolkningen i det kringliggande Olmsted county hade haft smärta centrerad till bukens övre del minst sex gånger under det senaste året [73]. Den ettåriga prevalensen uppgick till 16 procent. Samma undersökare redovisar en prevalens på 12 procent i Sydney [75].

Flertalet studier har visat att prevalensen av dyspepsi minskar med ökande ålder [3,5,8,19,40,79,81] medan prevalensen av refluxsymtom inte varierar med åldern [3,73] eller ökar [63]. Andelen som söker läkarvård för dyspepsi ökade med åldern i en undersökning [41] men var oförändrad i en annan [73]. Data om könsskillnad i prevalens av dyspepsi är motsägelsefulla; i en amerikansk studie sågs ingen skillnad [73] medan Agréus och medarbetare (1994) [3] konstaterade ett högre prevalenstal för kvinnor, särskilt vad avsåg ”dysmotilitetsliknande” symtom. Från Danmark har rapporterats att prevalensen av dyspepsi inte varierade med åldern hos kvinnor, men sjönk med åldern hos män [5].

Prevalens av ulcussjukdom

Ett ambitiöst försök att fastställa prevalensen av magsäcks- och tolvfingertarmssår utfördes i Sorreisa, Norge, varvid man först genomförde en enkätstudie avseende dyspeptiska symtom hos alla invånare och därefter gastroskoperade samtliga som uppgivit sådana besvär [36]. Prevalensen av magsår befanns uppgå till 1,7 procent hos män och 2,0 procent hos kvinnor. Motsvarande siffror för tolvfingertarmssår var 5,2 procent respektive 2,6 procent. Den totala prevalensen av ulcussjukdom – inkluderande indirekta tecken i form av ärrbildning i tolvfingertarmen – uppgick till 10,5 procent respektive 9,5 procent. I en senare delrapport jämfördes förekomsten av ulcussjukdom hos män med respektive utan dyspeptiska symtom. I gruppen med symtom påvisades sår hos 8,4 procent. Men även hos helt asymtomatiska personer förelåg mag- eller tolvfingertarmssår hos inte mindre än 3,7 procent.

Prevalens av objektivt säkerställd refluxsjukdom

I en svensk populationsbaserad undersökning angav 16 procent av män över 55 års ålder halsbränna eller smärta bakom bröstbenet [48]. Dessa

personer undersöktes med esofagusmanometri och syraperfusionstest. Eftersom objektiva fynd på refluxsjukdom påvisades hos 66 procent kan prevalensen av objektivt verifierad, symtomatisk refluxsjukdom i denna åldersgrupp uppskattas till 10 procent. I den norska Sorreisa-studien fann man med endoskopi att 12 procent av personer med dyspeptiska symtom hade sådana tecken på inflammation i matstrupen (esofagit grad I eller II), som kan hänföras till refluxsjukdom [37]. Eftersom likartade tecken på inflammation konstaterades hos inte mindre än 8 procent hos helt asymtomatiska personer kan sannolikt en viss överdiagnostisering ha skett.

Incidens av dyspepsi

Som framgått inledningsvis kan det vara svårt att i det enskilda fallet få ett entydigt svar på frågan när dyspepsin började. Följaktligen blir incidenssiffror alltid osäkra eller svårtolkade. I en studie från Storbritannien angavs att incidensen av dyspepsi i populationen uppgick till 11,5 procent [42]. Den kumulativa livstidsprevalensen skulle på mindre än 10 år således bli 100 procent, dvs osannolikt hög. Det är därför troligt att man mätt incidensen av enskilda skov snarare än den strikta incidensen, dvs insjuknande i dyspepsi för första gången. För att kringgå problemet har det använts från infektionsepidemiologin lånade begreppet "onset rate", som tillåter att en och samma individ kan insjukna (och räknas) flera gånger [74]. En amerikansk undersökning i Olmstead county, Minnesota, visade att perioder med buksmärter förekom minst sex gånger per år hos 8,5 procent av befolkningen och att nya symtom på funktionell dyspepsi noterades hos 5,6 procent [74]. I Östhammar upprepades en enkät efter ett år för att fastställa hur många, tidigare symtomfria personer, som angav att dyspeptiska besvär börjat under detta år [4]. På så sätt beräknades att den ettåriga incidensen av refluxsymtom var 0,2 procent och av funktionell dyspepsi 1,4 procent. Om man till dessa nyinsjuknade fall räknade sådana som redan haft magbesvär men som för första gången fått symtom av dyspepsikaraktär var den årliga incidensen 2,6 procent.

Incidens av ulcussjukdom

En tidig dansk undersökning fann en årlig incidens av tolvfingertarmssår på 0,13 procent hos personer äldre än 15 år [9,10]. Motsvarande incidens var för magsäcksår 0,03 procent och för kombinerade magsäck- och tolvfingertarmssår 0,02 procent. En amerikansk undersökning redovisar något lägre siffror, för tolvfingertarmssår 0,06 procent och för magsäcksår 0,02 procent [52]. Liknande incidenstal har rapporterats från Sverige [70].

Läkarkonsultationer för dyspepsi

Samstämmiga data från England och USA tyder på att ungefär var fjärde person med dyspepsi sökte läkare för sina besvär [39,42,66,73]. I en svensk studie baserad på 13 597 polikliniska besök svarade diagnosen ”gastrit” (magkatarr) för 1,9 procent av alla konsultationer, vilket svarar mot 47 besök per 100 invånare och år [57]. Diagnosen ulcussjukdom (sår i magsäck eller tolvfingertarm) förekom i samma undersökning i 1/5 så många fall.

I Tierp sökte under ett år 1,6 procent av den vuxna befolkningen läkare för funktionell dyspepsi [30]. Av dessa företog 1/3 mer än ett besök och 1/10 mer än två per år. Yngre kvinnor uppvisade den högsta besöksfrekvensen. Dessa fynd överensstämmer väl med internationella data, enligt vilka omkring 2 procent av alla besök hos allmänläkare betingas av dyspepsi [16,51,60]. I Holland har den årliga konsultationsfrekvensen för dyspepsi beräknats till 27 per 1 000 invånare [80]. Av en jämförbar engelsk undersökning framgick att en person per 100 invånare varje år företog ett första-gångsbesök pga dyspepsi [25].

Omkring 70 procent av samtliga gastroskopier utförs som ett led i utredning av dyspepsi enligt en SBU-initierad enkätundersökning avseende 1987 och omfattande alla endoskopienheter i Sverige [1]. Eftersom ungefär hälften av patienterna befanns uppfylla diagnosen funktionell dyspepsi stod denna för 35 procent av utförda gastroskopier. Av samma enkätundersökning framgick att gastroskopi årligen utförs på 6,3 patienter per 1 000 invånare. I Olmsted county, Minnesota, rapporterades för åren 1978–80 en väsentligt lägre undersökningsfrekvens, 1 per 1 000 invånare och år [58].

Patienter med dyspepsi handläggs i flertalet länder med ett minimum av resursåtgång [14,28,38,80]. Patienter under 45 års ålder genomgår vanligen en klinisk undersökning kompletterad med blodprovstagning. Äldre patienter genomgår i regel även gastroskopi eller röntgenundersökning av magsäcken. Enligt amerikanska data från 1977 användes i endast 18 procent någon form av kemisk laboratorietest och i 17 procent röntgenundersökning av magsäcken [62]. I Holland erhöll 70 procent av patienter som sökte allmänläkare för dyspepsi enbart behandling med läkemedel, 14 procent remitterades till röntgenundersökning av magsäcken – 9 procent redan vid första konsultationen – och 11 procent hänvisades till specialistundersökning – 3,5 procent vid första konsultationen [80]. Dessa siffror är i stort sett identiska med norska data som anger att omkring 1/3 av patienterna med dyspepsi remitterades till någon form av utredning [51]. I Sverige har för 1987 beräknats att omkring 2/3 av patienter som sökte sjukvård för dyspepsi förr eller senare blev föremål för gastroskopisk eller röntgenologisk undersökning [1].

Fynd vid gastroskopisk undersökning av patienter med dyspepsi

Det diagnostiska utfallet vid gastroskopi av dyspepsipatienter redovisas i Tabell 2. Andelen med icke normala fynd ökar med stigande patientålder [2,13,23,24,50,56,59,64,82]. Under 25 års ålder konstaterades ulcus-sjukdom hos 6–10 procent och magsäckscancer hos praktiskt taget ingen [24,64]. Över 70 års ålder diagnostiserades magsår hos 17 procent och magsäckscancer hos 12 procent [56]. I en norsk undersökning förekom inget fall med magsäckscancer hos personer under 40 år, hos 1,5 procent i åldersintervallet 40–65 år och 5,6 procent hos personer äldre än 75 år. Med en mer aggressiv diagnostisk utredning, innefattande upprepade gastroskopier, påvisades hos personer över 40 år någon form av abnormitet (avvikelse från det normala) hos 75 procent och magsäckscancer hos 4 procent.

Från totalt mer än 30 rapporter har det företagits en sammanställning av utfallet vid omkring 24 000 utredningar av dyspepsi företagna 1980–83, varav närmare 80 procent företagits av gastroenterologer eller kirurger och mer än hälften undersöktes med gastroskopi (se Tabell 3). Även om en

viss variation i det diagnostiska utfallet föreligger mellan studierna är samstämmigheten påtaglig. Utredningen utföll helt negativ i genomsnitt omkring 50 procent, denna siffra var obetydligt lägre hos gastroenterologer (48 procent) än hos allmänläkare (55 procent).

Sammanfattning

Även om dyspepsins epidemiologi är svårstuderad, delvis pga definitionsproblem och delvis pga avsaknaden av objektiva undersökningsfynd hos många drabbade, är de flesta överens om att tillståndet är vanligt förekommande i befolkningen. Andelen som under en tremånadersperiod haft dyspeptiska symtom är cirka 30 procent, men siffrorna i litteraturen varierar mellan 12 procent och 69 procent. I motsats till många andra kroniska sjukdomar förefaller förekomsten att minska med ökande ålder. Endast en mindre andel, högst 10 procent, har organiska sjukdomar såsom magsäck- eller tolvfingertarmsår. Mellan 10 och 20 procent har symtom tydande på reflux av maginnehåll till matstrupen. Incidensen av personer som insjuknar allra första gången i dyspepsi har i en svensk befolkning uppskattats till 1,4 per 100 personer och år. Motsvarande siffra för refluxsymtom var 0,2 per 100 personer och år. Bara en av fyra individer med dyspepsi söker läkare. Inte desto mindre svarar funktionell dyspepsi, den dominerande av diagnosgrupperna, för 1,9 procent av alla öppenvårdsbesök. I en mellansvensk kommun konsulterade 1,6 procent av den vuxna befolkningen läkare för funktionell dyspepsi under ett år. Man har beräknat att cirka 70 procent av alla gastrokopier i Sverige görs som ett led i utredningen av dyspepsi. Ungefär hälften av dessa gastrokopier utfaller med negativt fynd. Sannolikheten för att organisk sjukdom diagnostiseras ökar med patientens ålder. Tecken till aktuell eller tidigare genomgången sårjukdom framkommer i 10–30 procent av patienterna, inflammation i matstrupen i cirka 10–20 procent och cancer i 1–2 procent.

Tabell 1 Prevalens av dyspepsi i olika populationer.

Försteförfattare (år)	Ref. nr	Land	Prevalens av dyspepsi %	(period)
Doll (1951)	17	England	31	(5 år)
Weir (1968) ¹	81	Skottland	23	(5 år)
Banke (1975)	5	Danmark	26	(någonsin)
Thompson (1980)	76	England	21 ²	(1 år)
Hollnagel (1982)	35	Danmark	25	(1 år)
Drossman (1982)	18	USA	25	(1 år)
Shirlow (1985)	71	Australien	34	(någonsin)
Tibblin (1985) ¹	79	Sverige	19	(3 månader)
Johnsen (1988)	36	Norge	20	
Jones (1989)	39	England	38	(6 månader)
Jones (1990)	41	England/Skottland	41	(6 månader)
Harrison (1989) ¹	32	England	16	("nyligen")
Bernersen (1990, 1996)	7,8	Norge	28 ³	(någonsin)
Talley (1992)	73	USA	16 ⁴	(1 år)
Drossman (1993)	19	USA	69 ⁵	(3 mån)
Agréus (1994)	3	Sverige	32 ⁶	(3 månader)
Kay (1994, 1996)	44,45,46	Danmark	50 ⁷	(1 år)
Penston (1996)	66	England	40	
Talley (1998)	75	Australien	12	(12 månader)
<i>Refluxsymtom</i>				
Nebel (1976)	63	USA	36	(någonsin)
Kjellén (1981)	48	Sverige	16	
Thompson (1982)	77	England	34	(1 år)
Ruth (1991)	68	Sverige	25	
Talley (1992)	73	USA	24	(1 år)
Agréus (1994)	3	Sverige	17 ⁸	(3 månader)
Locke (1997)	55	USA	20	
Talley (1998)	75	Australien	18	(12 månader)

1) enbart män

2) strikt definierad dyspepsi: 7%

3) non-ulcer dyspepsia: 11–17%

4) alla övre gastrointestinala symtom, inkluderande reflux: 78%; smärta centrerad i buakens övre del: 26%

5) låg svarsfrekvens (66%) kan ha drivit upp prevalenssiffrorna. 69% rapporterade åtminstone något av 20 funktionella gastrointestinala syndrom inom 3 månader; 26% hade gastroduodenala symtom, 44% esofagusrelaterade dito

6) alla gastrointestinala symtom, inkluderande reflux: 54%

7) Män: 54%, kvinnor: 47% (frekventa symtom hos män 13%, hos kvinnor 15%). I en annan publikation anges prevalensen i samma studiepopulation till 38% respektive 49%. Efter definition av olika symtomkluster var prevalensen refluxliknande dyspepsi 1,3% hos män och 0,8% hos kvinnor. Dysmotilitetsliknande dyspepsi förekom hos 0,9% av männen och 3,6% av kvinnorna

8) refluxliknande dyspepsi: 24%

Tabell 2 *Find vid gastroskopisk undersökning av patienter med dyspepsi.*

Försteförfattare (år)	Ref.nr	Antal patienter	Typ av mottagning ¹	Ålderssammansättning	DU %	Deform %	GU %	Esofagit %	Cancer %	Normal %
Beavis (1979)	6	187	EA	54% <45 år	6	20	5	17	1	50
Gear (1980)	25	346	GP	-	12	12	6	8	2	48
Gear (1980)	26	968	EA	-	1	9,3	5,5	2,7	2,2	58
Adami (1981)	2	346	EA	58% <40 år	2	9	1	-	1	64
Fedail (1983)	21	2 500	EA	Medel= 34,2 år	17	2	1	8	1	42
Nyrén (1987)	65	972	EA	Medel=37,9 år	2	1	2	3	0,2	72
Lance (1985)	53	100	GP	Medel=40,2 år	24	-	7	2	1	63
Edenholm (1985)	20	167	EA	Medel=44,2 år	10	-	5	-	1,8	83
Davenport (1985)	15	1 041	GA	-	19	-	5	-	2,6	60
Fjøsne (1986)	23	1 275 ²	EA	Medel=57 år	8	9	12	9	3,3	53
Saunders (1986)	69	559	GP	Medel=42 år	23	21	6	29	0,2	31
Hansen (1986)	31	416	EA	24% <40 år	9	-	8	-	2	63
Forbat (1987)	24	78	GA	Medel=22,2 år	15	13	3	5	0	62
Williams (1988)	82	686	GA	40% <45 år	12	-	8	14	2,5	49
Mansi (1990)	59	2 086	GA	-	9	-	4	3	1,5	62
Hallisey (1990)	29	2 659	EA	Alla >40 år	10	-	6	19	4	32
Møller Hansen (1991)	61	436	EA	Median 52,5 år	6	5	6	16	0	59
Bytzer (1992)	11	878	EA	-	7	-	8	2	1,4	64
Bytzer (1992)	12	208	EA	Medel=44,9 år	15	-	1	10	1	67
Klauser (1993)	49	220	GA	Medel=49 år	10	-	5	17	5	25

DU=tolvfingertarmsår; GU=ventrikelsår; Deform=deformerad duodenalbulb (som tecken på tidigare sår sjukdom)
Normal=helt normalt find eller makroskopiska tecken på gastrit.

- 1) GA=Gastroenterologiklinik/mottagning; GP=Allmänläkare; EA=Endoskopiavdelning
- 2) Resultat av upprepade kontrollendoskopier inräkade. Detta kan ha lett till en viss överskattning av frekvensen organiska find och en underskattning av andelen normalfind.

Tabell 3 Andel patienter med normalfynd efter rutinutredning med klinisk bedömning och gastroskopi.

Författare (år)	Ref. nr	Antal patienter	Typ av mot- tagning ¹	Ålderssammansättning	Män %	Oföklarad ² %
Fisher (1977)	22	304	EA	-	-	39
Beavis (1979)	6	187	EA	54% <45 år	63	50
Holdstock (1979)	34	728	EA	-	-	52
Gear (1980)	25	346	GP	-	-	48
Adami (1981)	2	346	EA	58% <40 år	75	64
Nyrén (1982)	64	153	EA	<25 år, Medel 20,6 år	58	76
Fedail (1983)	21	2 500	EA	Medel 34,2 år	62	42
Harvey (1983)	33	2 000	GA	-	-	48
Stilwell (1983)	72	1 484	GA	-	-	20
Lance (1985)	53	100	GP	Medel 40,2 år	61	63
Edenholm (1985)	20	167	EA	Medel 44,2 år	50	83
Davenport (1985)	15	1 041	EA	49% <50 år	-	60
Lockhart (1985)	56	45	GA	>70 år, Median 76 år	53	20
Kristensen (1985)	51	330	GP	-	-	47
Fjøsne (1986)	23	1 275	EA	Medel 57 år	55	53
Saunders (1986)	69	559	GP	Medel 42 år	57	40
Jones (1986)	38	354	GP	-	-	41
Hansen (1986)	31	416	EA	24% <40 år	55	63
Lindberg (1992)	54	635	GA	Medel 44 år	37	61
Nyrén (1987)	65	972	GP	Medel 37,9 år	52	72
Gotthard (1987)	27	447	GA	Medel 44 år	43	56

Tabell 3 forts

Författare (år)	Ref.nr	Antal patienter	Typ av mottagning ¹	Ålderssammansättning	Män %	Oförklarad ² %
Forbat (1987)	24	78	GA	<25 år, Medel 22,2 år	68	38
Williams (1988)	82	687	GA	40% <40 år	60	49
Petersen (1988)	67	933	EA	-	-	62
Kagevi (1989)	43	172	GP	Medel 43 år	51	64
Mansi (1990)	59	2 086	GA	-	53	62
Kerrigan (1990)	47	1 091	EA	Median 48 år	53	48
Hallisey (1990)	29	2 659	EA	Alla >40 år	-	37
Møller Hansen (1991)	61	436	EA	Median 52,5 år	48	59
Bytzer (1992)	11	878	EA	-	-	64
Bytzer (1992)	12	208	EA	Medel 44,9 år	42	67
Klauser (1993)	49	220	GA	Medel 49 år	48	60
Medelvärde totalt (n=23 837)						50,3
Medelvärde på gastroenterologmottagning (n=7 682)						48,1
Medelvärde hos allmänläkare (n=2 833)						55,2
Medelvärde vid endoskopiavdelning (n=13 322)						50,5

1) GA = Gastroenterologmottagning

GP = Allmänläkarmottagning

EA = Endoskopiavdelning

2) Med "oförklarad" avses normalfynd vid utredning eller endoskopisk "gastrit"

Referenser

1. Gastroskopi - vid utredning av ont i magen, nr 104, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Stockholm 1990.
2. Adami H-O, Björklund O, Enander L-K et al. Klinisk misstanke eller endoskopi som underlag för cimetidinterapi vid ulcus? *Läkartidningen* 1981;78:319.
3. Agréus L, Svärdsudd K, Nyrén O, Tibblin G, et al. The epidemiology of abdominal symptoms: prevalence and demographic characteristics in a Swedish adult population. A report from the Abdominal Symptom Study. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:102-09.
4. Agréus L, Svärdsudd K, Nyrén O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: Overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995;109:671-80.
5. Banke L. *Ulcussygdommens epidemiologi*. F.A.D.L:s forlag. Copenhagen, 1975.
6. Beavis AK, LaBrooy S, Misiewicz JJ. Evaluation of one-visit endoscopic clinic for patients with dyspepsia. *Br Med J* 1979;1: 1387-89.
7. Bernersen B, Johnsen R, Straume B, Burhol PG, Jenssen TG, Stakkevold PA. Towards a true prevalence of peptic ulcer: the Sorreisa gastrointestinal disorder study. *Gut* 1990;31:989-92.
8. Bernersen B, Johnsen R, Straume. Non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer: the distribution in a population and their relation to risk factors. *Gut* 1996;38:822-25.
9. Bonnevie O. The incidence of duodenal ulcer in Copenhagen county. *Scand J Gastroenterol* 1975;10:385-93.
10. Bonnevie O. The incidence of gastric ulcer in Copenhagen county. *Scand J Gastroenterol* 1975;10:231-39.
11. Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. Prediction of major pathologic conditions in dyspeptic patients referred for endoscopy. A prospective validation study of a scoring system. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:987-92.
12. Bytzer P. Strategies for the management of patients with dyspepsia of unknown cause. Thesis. Odense University, 1992.
13. Börsch G, Gude C. Diagnostic yield of upper gastrointestinal endoscopy in relation to age: retrospective analysis of 8 043 patients. *Hepatogastroenterology* 1989;36:113-19.
14. Conry BG, McLean AM, Farthing MJG. General practice and teaching hospital use of barium meal examinations in the City and Hackney health district. *Postgraduate Medical Journal* 1986;62:273-75.
15. Davenport PM, Morgan AG, Darnborough A, De Dombal F T. Can preliminary screening of dyspeptic patients allow more effective use of investigational techniques? *Br Med J* 1985;290:217-20.
16. Davies SWY. A year in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1958;1:315-29.
17. Doll R, Avery Jones F, Buckatzsch MM. Occupational factors in the aetiology of gastric and duodenal ulcers, with an estimate of their incidence in the general population. Medical Research Council Special Reports, Series 276. HMSO, 1951, London p.7-96.
18. Drossman DS, Sandler RS, McKee, Lovitz. Bowel patterns among subjects not

- seeking health care. Use questionnaire to identify a population with bowel dysfunction. *Gastroenterology* 1982;83(3):529-34.
19. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley RD, Talley NJ et al. U.S householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993;38(9):1569-80.
 20. Edenhalm M, Gustavsson R, Jansson O et al. Endoscopic findings in patients with ulcer-like dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1985;20(109):163-67.
 21. Fedail SS, Araba BM, Homeida MM, Ghandour ZM. Upper gastrointestinal fiberoptic endoscopy experience in the Sudan. Analysis of 2500 endoscopies. *Lancet* 1983;2:897-99.
 22. Fisher JA, SurrIDGE JG, Vartan CP, Loehry CA. Upper gastrointestinal endoscopy - a GP service. *Br Med J* 1977;2:1199-1201.
 23. Fjøsne U, Kleveland PM, Waldum H, Halvorsen T, Petersen H. The clinical benefit of routine upper gastrointestinal endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:433-40.
 24. Forbat LN, Gribble RJN, Baron JH. Gastrointestinal endoscopy in the young. *Br Med J* 1987;295:365.
 25. Gear MW, Barnes RJ. Endoscopic studies of dyspepsia in a general practice. *Br Med J* 1980;280:1136-37.
 26. Gear MW, Ormiston MC, Barnes RJ, Rocyn-Jones J, Voss GC. Endoscopic studies of dyspepsia in the community: an "open-access" service. *Br Med J* 1980;280:1135.
 27. Gotthard R, Bodemar G, Jönsson K-Å. Diagnostic outcome in patients with dyspepsia. A preliminary report. *Scand J Gastroenterol* 1987;22(128):86-89.
 28. Haines AP, Ashleigh R, Bates R, KreeL L. The use of barium meals by general practitioners and hospital doctors. *J R Coll Gen Pract* 1980;30:97-100.
 29. Hallisey MT, Allum WH, Jewkes AJ, Ellis DJ, Fielding JW. Early detection of gastric cancer. *Br Med J* 1990;301:513-15.
 30. Hallqvist J, Smedby B. Sjukvårdskonsumtion och sociala faktorer hos patienter som sökt distriktsläkare för icke-ulcus dyspepsi. Uppsala University: The Unit for Research on Primary Care and Social Service. Report 1983-08-26, Uppsala.
 31. Hansen CL, Schreiber K, Strand L. Ösofago-gastro-duodenoskopi på et blandet sygehus. *Nordisk Medicin* 1986;101:46-48.
 32. Harrison JD, Morris DL. Dyspepsia in coalminers and the general population: a comparative study. *Br J Ind Med* 1989;46:428-29.
 33. Harvey RE, Salih SY, Read AE. Organic and functional disorders in 2000 gastroenterology outpatients. *Lancet* 1983;1:632-34.
 34. Holdstock G, Wiseman M, Loehry CA. Open-access endoscopy service for general practitioners. *Br Med J* 1979;1:457-59.
 35. Hollnagel H, Nørrelund N, Larsen S. Mave-tarmsymptomer blandt 40-årige i Glostrup. En epidemiologisk undersøgelse. *Ugeskrift for Laeger* 1982;144:267-73.
 36. Johnsen R, Straume B, Førde OH. Peptic ulcer and non-ulcer dyspepsia - a disease and a disorder. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 1988;6:239-43.

37. Johnsen R, Bernersen B, Straume B, Førde OH, Bostad L, Burhol PG. Prevalences of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia. *Br Med J* 1991;302:749-52.
38. Jones R. Upper gastrointestinal endoscopy - a view from general practice. *J R Coll Gen Pract* 1986;36:6-8.
39. Jones R. Dyspeptic symptoms in the community. *Gut* 1989;30:893-98.
40. Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *Br Med J* 1989;298:30-32.
41. Jones RH, Lydeard SE, Hobbs FDR, et al. Dyspepsia in England and Scotland. *Gut* 1990;31:401-05.
42. Jones R, Lydeard S. Dyspepsia in the community - a follow-up study. *British Journal of Clinical Practice* 1992;46:95-97.
43. Kagevi I, Löfstedt S, Persson L-G. Endoscopic findings and diagnoses in unselected dyspeptic patients at a primary health care center. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:145-50.
44. Kay L, Jorgensen T. Epidemiology of upper dyspepsia in a random population. Prevalence, incidence, natural history, and risk factors. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:2-6.
45. Kay L, Jorgensen T. Epidemiology of abdominal symptoms in a random population: prevalence, incidence, natural history. *Eur J Epidemiol* 1994;10:559-66.
46. Kay L, Jorgensen T. Redefining abdominal syndromes. Results of a population-based study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:469-75.
47. Kerrigan DD, Brown SR, Hutchinson GH. Open access gastroscopy: Too much to swallow? *Br Med J* 1990;300:374-76.
48. Kjellén G, Tibbling L. Manometric oesophageal function, acid perfusion test and symptomatology in 55 year old general population. *Clinical Physiology* 1981;1:405-15.
49. Klauser AG, Voderholzer WA, Knesewitsch PA, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. What is behind dyspepsia? *Dig Dis Sci* 1993;38:147-54.
50. Kreitner KF, Mildenerger P, Maurer M, Heintz A. Wertigkeit bildgebender Verfahren bei der Diagnostik unspezifischer abdomineller Beschwerden junger Patienten. *Aktuelle Radiologie* 1992;2:234-38.
51. Kristensen P, Sandbakken P, Johannessen T et al. Fordøyelsesykdommer i almenpraksis. En praksisregistrering. *Tidsskrift for Norsk Laegeforening* 1985;105:728-31.
52. Kurata JH, Honda GD, Frankl H. The incidence of gastric and duodenal ulcers in a large HMO. 111th Annual Meeting of the American Public Health Organization. Washington, 1983 (abstract).
53. Lance P, Gibson-Glubb S, Gazzard JA, Gazzard BG. Chronic dyspepsia pain in general practice - its causes and diagnosis. *Postgraduate Medical Journal* 1985;61:411-13.
54. Lindberg G, Lundquist P, Seensalu R, Lindén B, Nilsson LH. Prospective evaluation of GLADYS - a system for computer assisted diagnosis of dyspepsia. *Theor Surg* 1992;7:169-176.
55. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prevalence

- and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112:1448-56.
56. Lockhart SP, Schofield PM, Gribble RJN, Baron J H. Upper gastro-intestinal endoscopy in the elderly. *Br Med J* 1985; 290:283.
57. Lööf L, Adami H-O, Agenäs I, Gustavsson S, Nyberg A, Nyrén O. The Diagnosis and Therapy Survey October 1978 - March 1983, health care consumption and current drug therapy in Sweden with respect to the clinical diagnosis of gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1985;20(109):35-39.
58. Mangan TF, Larson DE, Melton LJ III, Zinsmeister AR. Use of gastroscopy in a community: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clinic Proceedings* 1986;161:877-81.
59. Mansi C, Mela GS, Pasini D, Grosso M, Corti L, Moretti M, Celle G. Patterns of dyspepsia in patients with no clinical evidence of organic diseases. *Dig Dis Sci* 1990;35:1452-58.
60. Morell DC, Gage HG, Robinson NA. Symptoms in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1971;21:32-43.
61. Møller Hansen J, Bytzer P, Bondesen S, Schaffalitzky de Muckadell. Efficacy and outcome of an open access endoscopy service. *Danish Medical Bulletin* 1991;38:288-90.
62. National Center for Health Statistics: The National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS). 1977 summary, United States, January-December, 1977 (Vital and Health Statistics Series 13: Data from the National Health Survey, no 69, DHEW publication No.[PHS] 80-1795), National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD, 1980.
63. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: Incidence and precipitating factors. *Dig Dis and Sci* 1976;21:953-76.
64. Nyrén O, Nilsson F. Is gastroscopic examination in young patients worthwhile? *Scand J Gastroenterol* 1982;17(supplement 78):27.
65. Nyrén O, Adami HO, Gustavsson S, Lindgren PG, Lööf L, Nyberg A. The 'epigastric distress syndrome'. A possible disease entity identified by history and endoscopy in patients with nonulcer dyspepsia. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1987;9:303-10.
66. Penston JG, Pounder RE. A survey of dyspepsia in Great Britain. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:83-89.
67. Petersen H, Johannessen T, Kleveland PM et al. Do we need to listen to the patient? The predictive of symptoms. *Scand J Gastroenterol* 1988;23(Suppl 155):30-36.
68. Ruth M, Mansson I, Sandberg N. The prevalence of symptoms suggestive of esophageal disorders. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:73-81.
69. Saunders JHB, Oliver RJ, Higson DL. Dyspepsia: incidence of non-ulcer disease in a controlled trial of ranitidine in general practice. *Br Med J* 1986;292:665-68.
70. Schöön I-M, Mellström D, Odén A, Ytterberg BO. Incidence of peptic ulcer disease in Gothenburg. *Br Med J* 1989;299: 1131-34.
71. Shirlow MJ, Mathers CD. A study of caffeine consumption and symptoms; indi-

- gestion, palpitations, tremor, headache and insomnia. *Int J Epidemiol* 1985;14:239-48.
72. Stilwell JA, Hamlyn AN. Organic and functional disorders in gastroenterology outpatients. *Lancet* 1983;1:938-39.
73. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ III. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992a;102:1259-68.
74. Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ III. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1992b;136:165-77.
75. Talley NJ, Boyce P, Jones M. Identification of distinct upper and lower gastrointestinal symptom groupings in an urban population. *Gut* 1998;42:690-95.
76. Thompson WG, Heaton KW. Functional bowel disorders in apparently healthy people. *Gastroenterology* 1980;79:283-88.
77. Thompson WG, Heaton KW. Heartburn and globus in apparently healthy people. *Canadian Medical Association Journal* 1982;126:46-48.
78. Tibblin G. Ulcusfrekvens bland 50-åriga män. *Läkartidningen* 1966;63:4825-29.
79. Tibblin G. Introduction to the epidemiology of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1985;20(supplement 109):29-33.
80. Warndorff DK, Knottnerus JA, Huijnen LGJ, Starmans R. How well do general practitioners manage dyspepsia? *J R Coll Gen Pract* 1989;39:499-502.
81. Weir RD, Backett M. Studies of the epidemiology of peptic ulcer in a rural community: prevalence and natural history of dyspepsia and peptic ulcer. *Gut* 1968;9: 75-83.
82. Williams B, Luckas M, Ellingham JHM, Dain A, Wicks ACB. Do young patients with dyspepsia need investigation? *Lancet* 1988;2:1349-51.

5. Utredning av dyspepsi

De som söker läkare för dyspeptiska besvär har vanligen mer än tillfällig dyspepsi. Antingen är besvären återkommande eller så är de av mer långvariga slag. Ett stort antal sjukdomar kan vara orsak till mer än tillfällig dyspepsi. Förutom kvardröjande besvär av mag–tarminfektioner kan diagnoser som gastroesofageal refluxsjukdom, ulcus, gallsten och olika former av cancer behöva övervägas innan en diagnos kan ställas. I ungefär hälften av alla fall med mer än tillfällig dyspepsi hittas ingen påvisbar orsak till besvären och dessa brukar då betraktas som ”funktionella”. Diagnosen funktionell dyspepsi betyder inte att det saknas orsak till besvären eller att dessa har psykisk genes utan att vår nuvarande arsenal av diagnostiska undersökningar inte förmår fastställa orsaken till patientens besvär.

En annan faktor som påverkar utredningen av dyspepsi är möjligheterna att lindra eller helt ta bort besvären. En del sjukdomar som orsakar dyspepsi kan botas med hjälp av modern behandling. Ulcus var tidigare en vanlig orsak till återkommande och svåra dyspeptiska besvär, men efter upptäckten av sambandet mellan *H. pylori* och ulcussjukdomen kan denna botas genom behandling med syrahämmande mediciner i kombination med antibiotika. Refluxsjukdomen kan behandlas effektivt med hjälp av syrahämmande mediciner eller operation. I vissa fall, som patienter med dyspepsi utan ulcus men med samtidig *H. pylori*-infektion, kan behandling effektivt bota infektionen utan att för den skull påverka patientens besvär.

I utredningen av en patient med dyspepsi måste också hälsoekonomiska aspekter tas med i bedömningen. Hos hälften av patienterna kan vare sig en påvisbar orsak eller en effektiv behandling säkerställas ens efter omfattande undersökningar. Det är vare sig ekonomiskt eller medicinskt försvarbart att utreda alla patienter med dyspepsi med alla till buds stående undersökningar. Det medicinska beslutsfattandet måste ofta göras med betydande osäkerhet om den underliggande diagnosen. De främsta målsättningarna för det diagnostiska arbetet blir att med acceptabel säkerhet utesluta allvarliga underliggande sjukdomar som cancer och att hitta behandlingsbara sjukdomar som ulcus och refluxsjukdom.

Symtom och sjukhistoria

Med utgångspunkt från dessa sjukdomars förekomst bland patienter med dyspepsi går det att beräkna vilka diagnostiska strategier som bäst kan svara mot dessa målsättningar. Det första och kanske viktigaste instrumentet för diagnostik är patientens sjukhistoria, anamnesen. Hit räknas också demografiska data som patientens ålder och kön. Flera olika studier har visat på värdet av anamnestiska uppgifter liksom deras begränsningar. Det är omöjligt att med säkerhet fastställa orsaken till dyspepsi genom enbart sjukhistoria. Däremot kan anamnesen göra olika diagnoser mer eller mindre sannolika så att valet av bekräftande eller uteslutande undersökningar underlättas. Ibland kan terapeutiska beslut fattas enbart på basen av anamnestiska uppgifter. Så är fallet om sannolikheten för en diagnos som t ex refluxsjukdom bedöms vara mycket hög samtidigt som sannolikheten för t ex cancer bedöms vara försumbar. Det kan då vara korrekt att besluta om behandling med syrahämmande mediciner utan ytterligare diagnostiska utredningar. Behandlingsresultatet kan också vara av visst värde för diagnostiken men bland patienter med dyspepsi finns både en betydande variation av besvärens intensitet över tiden och en betydande så kallad placebo-effekt, vilket gör det svårt att värdera behandlingseffekter.

Symtomens duration är också en viktig faktor i utredning och behandling av patienter med dyspepsi. Förloppet av besvären är av betydelse, besvär som blir värre och värre med tiden når småningom en punkt där ytterligare undersökningar blir nödvändiga. Besvär som förbättras behöver kanske ingen ytterligare utredning, och besvär som förbättras under behandling men försämras efter upphörd medicinering talar för en behandlingsbar orsak. Patientens ålder är också viktig då olika diagnoser är olika ofta förekommande hos patienter med olika ålder. Ju högre ålder patienten har desto större är sannolikheten att hitta en påvisbar orsak och desto större är risken för en allvarlig sjukdom.

De symtom som talar för respektive emot olika diagnoser ingår i den kunskap som läkare på alla nivåer förutsätts känna till. Tillämpningen av denna kunskap varierar från en läkare till en annan och sannolikt också hos den enskilda läkaren från en tid till en annan. Dessutom är validiteten av sådan kunskap sannolikt olika för olika patienter. Det

finns därför ett behov av mer klart definierade symtom eller symtomkonstellationer som föranleder ett visst diagnostiskt eller terapeutiskt handlande. Vid dyspepsi brukar man därför tala om så kallade alarmsymtom (viktninskning, svart avföring, blodig kräkning, sväljningssvårigheter) som alltid ska föranleda ytterligare undersökningar. Ytterligare ett sådant alarmsymtom är nydebuterade dyspeptiska besvär hos äldre patienter (>45 år).

Gastroskopi

Av alla undersökningar som kan göras i syfte att påvisa den underliggande diagnosen vid dyspepsi intar övre endoskopi, gastroskopi, en särställning. Ingen annan undersökning har så stort informationsvärde vid dyspepsi som gastroskopi. Mellan 10–20 procent av patienterna med mer än tillfällig dyspepsi har ulcus och cirka 10 procent har refluxesofagit medan <1 procent har cancer. Dessa tre diagnoser ställs med hög säkerhet med hjälp av gastroskopi. En viktig begränsning föreligger avseende diagnostiken av gastroesofageal refluxsjukdom. Endast patienter med komplikationen erosiv esofagit kan upptäckas med hjälp av gastroskopi. Dessa utgör mindre än hälften (30–50 procent) av patienterna med gastroesofageal refluxsjukdom och frånvaro av esofagit vid gastroskopi utesluter inte en kliniskt betydelsefull refluxsjukdom. Det diagnostiska värdet är mer oklart när det gäller andra gastroskopifynd som ytliga slemhinneförändringar i magsäcken (gastropati) och hiatusbråck.

24-timmars pH-mätning i esofagus

Denna undersökning har sannolikt näst högst informationsvärde i utredningen av patienter med dyspepsi och kan förväntas ge underlag för diagnosen gastroesofageal refluxsjukdom hos upp till 30 procent av patienterna med mer än tillfällig dyspepsi. Bland patienter med frekventa besvär av halsbränna kan undersökningen vara diagnostisk i mer än 70 procent av fallen. Denna undersökning är betydligt mindre tillgänglig än gastroskopi då den utförs huvudsakligen på regionsjukhus och vissa centrallasarett.

Diagnostik av *H. pylori*

Ungefär hälften av patienterna med dyspepsi är infekterade med bakterien *H. pylori* och denna infektion kan påvisas med hjälp av ett serologiskt test eller med ett urea-utandningstest. Dessa metoder beskrivs i Kapitel 7. Alternativa diagnostiska vägar, initial test för *H. pylori*-infektion och initial gastroskopi, diskuteras på annan plats i rapporten (Kapitel 16).

Ultraljud av buken

Mindre än 5 procent av patienterna med dyspepsi har en orsak till dyspepsi som kan diagnostiseras med hjälp av ultraljud, datortomografi eller MR-undersökning av buken. De diagnoser som kan fastställas med hjälp av dessa metoder är framför allt gallstenssjukdom, kronisk pankreatit och cancer i lever, gallvägar eller bukspottkörtel.

Andra undersökningar

Bland övriga undersökningar som kan komma ifråga vid utredning av dyspepsi märks ventrikeltömningsscintigrafi för påvisande av gastropares, tunntarmsbiopsi (som också kan tas i samband med gastroskopi) för påvisande av celiaki, tunntarmsmanometri för påvisande av intestinal pseudo-obstruktion, esofagusmanometri för påvisande av motorikrubbingar i esofagus och olika så kallade andningstester för utvärdering av transit i olika delar av mag-tarmkanalen och för påvisande av specifika rubbningar i digestion och absorption av olika näringsämnen. Ingen av dessa undersökningar har en diagnostisk potential för fler än några få procent av patienterna med dyspepsi.

6. Utredning av gastroskopiverksamhet i Sverige 1987 och 1997

I en SBU-rapport från 1990 "Gastroskopi – vid utredning av ont i magen" redovisas en enkät som avser användning av EDG-skopi esofagogastro-duodenoskopi i Sverige 1987. Enkäten som besvarades av alla tillfrågade enheter innehöll frågor om endoskopienhetens organisation, storlek och utrustning samt verksamhetens omfattning. För att redovisa förändringarna under en 10-årsperiod skickades en ny enkät ut hösten 1998 med frågor om 1996 och 1997 års verksamhet. Denna var emellertid begränsad till de frågor som projektgruppen ansåg mest relevanta (se Appendix). Enkäten skickades till samtliga kliniker för medicin, kirurgi och röntgen. Med ledning av en fråga i enkäten om vilka ytterligare enheter som gör gastroskopier inom upptagningsområdet kunde 24 enheter utanför sjukhus identifieras. Dessa tillsändes också enkäten. De fåtal som inte besvarat enkäten efter två påminnelser kontaktades per telefon, för att få frågan om antalet gastroskopier besvarad. I Tabell 1 jämförs resultatet av de båda enkäterna.

Tabell 1 Jämförelse mellan 1987 och 1997 års gastroskopiverksamhet.

	1987	1997
Antal akutsjukhus med gastroskopi	93	87
Övriga sjukhus	0	7
Antal kliniker	119	115
-varav kirurgkliniker	-	78
Gastroskopiverksamhet utanför sjukhus	9	24
-varav privat	6	18
-vårdcentral	3	6
Antal läkare med gastroskopikompetens	907	991
-varav utanför sjukhus	Uppgift saknas	49

Tabellen fortsätter på nästa sida

	1987	1997
Antal gastroskopier	105 930	154 600
-varav utanför sjukhus		17 000
-varav akuta	9 136	18 800
Medianväntetid i antal veckor		
-oprioriterad	4	3,5
-prioriterad	-	1,0

Av tabellen framgår att antalet sjukhus och kliniker som har tillgång till gastroskopi inte har förändrats under de senaste 10 åren men att däremot verksamheten utanför sjukhus har ökat från 9 till 24 enheter. Den största ökningen har skett inom den privata verksamheten som ökat med 13 enheter. Antalet läkare som arbetar med gastroskopi har ökat med 84 till 991. Under 1997 utfördes cirka 155 000 gastroskopier – varav 17 000 utanför sjukhus. Andelen akuta gastroskopier vid sjukhus har ökat från 8,6 procent 1987 till 12,2 procent 1997. Medianväntetiden för oprioriterade gastroskopier har minskat något sedan 1987 och var 1997 3,5 veckor (1–8 veckor 10:e–90:e percentil). För de prioriterade gastroskopierna är motsvarande uppgift en vecka (0–3 veckor 10:e–90 percentil). Sextio procent har svarat att väntetiden för de prioriterade gastroskopierna är oförändrad medan 21 procent angivit att den ökat. För de oprioriterade gastroskopierna svarade 45 procent att väntetiden var oförändrad och 36 procent att den ökat. Av de oprioriterade remisserna kommer 81 procent via brev, 7 procent via fax respektive telefon och 5 procent på annat sätt.

Under 1987 utfördes 1 264 gastroskopier per 100 000 invånare eller en skopi per 79 invånare. Motsvarande antal för 1997 var 1 748 och 57. Av Tabell 2 framgår att skopieringsfrekvensen varierar mycket mellan de olika länen. År 1997 hade Gävleborgs län den högsta frekvensen med 2 450 gastroskopier per 100 000 invånare. Den lägsta frekvensen hade Södermanland med 1 041 gastroskopier. Västerbotten och Norrbotten låg båda över medelvärdet för riket.

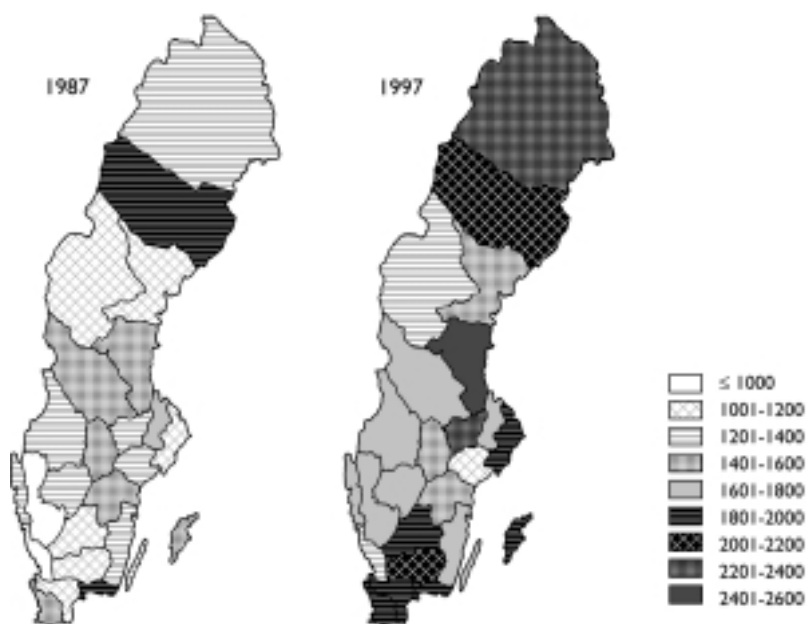
Tabell 2 Antal gastroskopier 1997 per landsting och i relation till befolkningen.

Landsting	Antal Gastroskopier		Totalt Antal	Befolkning Antal	Antal gastro- skopier per 100 000
	vid sjukhus	utanför sjukhus			
Stockholm	22 806	8 982	31 788	1 762 924	1 803
Uppsala	3 997	959	4 956	290 473	1 706
Södermanland	2 674		2 674	256 870	1 041
Östergötland	4 997	950	5 947	414 360	1 435
Jönköping	6 037		6 037	311 200	1 940
Kronoberg	3 872		3 872	179 021	2 163
Kalmar	3 919	162	4 081	240 160	1 699
Gotland	1 113		1 113	57 791	1 926
Blekinge	2 856		2 856	151 692	1 883
Kristianstad	4 441	100	4 541	256 517	1 770
Malmöhus	8 522	650	9 172	512 726	1 789
Malmöhus/ Kristianstad	1 287		1 287	89 037	1 445
Malmö sjukvårds- förvaltning	3 271	2 758	6 029	251 408	2 398
Halland	3 417	213	3 630	271 325	1 338
Göteborgs sjuk- vård och Bohus	8 727	1 750	10 477	547 000	1 915
NU-sjukvården	4 611		4 611	280 000	1 647
Älvsborg	3 203		3 203	270 000	1 186
Skaraborg	4 626		4 626	276 513	1 673
Värmland	4 845	112	4 957	280 178	1 769
Örebro	4 076		4 076	275 163	1 481
Västmanland	6 088		6 088	258 541	2 355
Dalarna	5 008		5 008	285 232	1 756
Gävleborg	6 973		6 973	284 636	2 450
Västernorrland	3 657		3 657	254 354	1 438
Jämtland	1 838		1 838	133 143	1 380
Västerbotten	5 280		5 280	259 163	2 037
Norrbotten	5 472	356	5 828	262 317	2 222
Totalt	137 613	16 992	154 605	8 711 744	1 748

Möjligheten till fritt vårdsökande i Skåne-regionen och Västra Götaland innebär att den angivna fördelningen av antal gastrokopier per 100 000 invånare inom dessa områden inte är exakt.

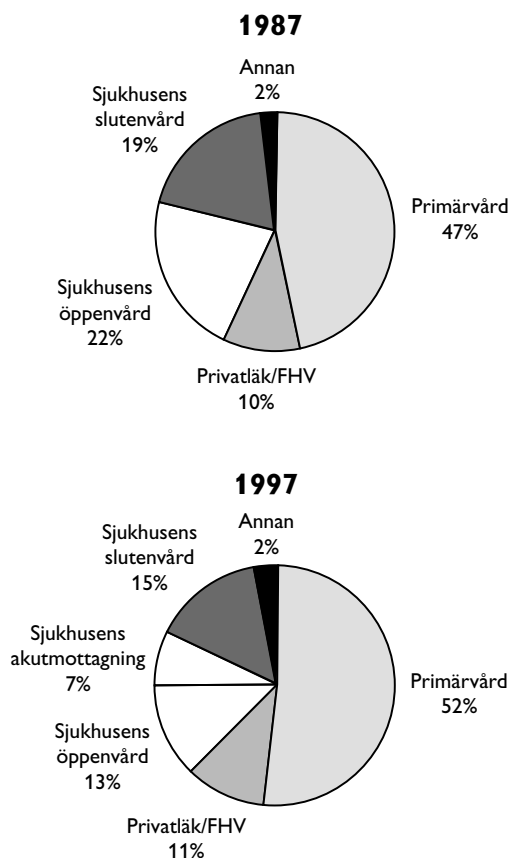
I de båda kartorna i Figur 1 jämförs skopifrekvensen mellan de olika landstingen år 1987 och 1997. Av figuren kan det utläsas att antalet gastrokopier per 100 000 invånare och har ökat med 800–1 000 undersökningar vid sju landsting. För övriga landsting har ökningen varierat mellan 0 och 400 undersökningar.

Figur 1 Jämförelse av gastrokopifrekvensen per 100 000 invånare och år i de olika landstingen.



I enkäten kunde cirka 83 procent av klinikerna ange hur stor andel av remisserna för gastroskopi som kom från olika remissinstanser. I Figur 2 jämförs fördelningen från 1987 med den senaste enkäten från 1997. Av diagrammen framgår att primärvården har ökat sin andel som remitterande instans med 5 procentenheter sedan 1987, medan sjukhusens slutenvård minskat med 4 procentenheter. I övrigt är det relativt små förändringar under den senaste 10-årsperioden.

Figur 2 Jämförelse mellan åren 1987 och 1997 av andelen remisser från olika remissinstanser.



Sammanfattning

En enkät till samtliga endoskopienheter i Sverige visar att gastroskopi utförs vid 87 akutsjukhus, sju andra sjukhus, sex vårdcentraler och 18 privata mottagningar. Antalet privata mottagningar som utför gastroskopi har ökat från sex till åtta och antalet vårdcentraler från tre till sex jämfört med 1987. Antalet gastroskopier som utförts per år har ökat med cirka 50 procent jämfört med 1987 och uppgår nu till 155 000. En ökad förekomst av gastroskopiundersökningar rekommenderades i SBU-rapporten Gastroskopi – vid utredning av ont i magen (1990). Medianväntetiden för gastroskopi utan förtur har minskat något jämfört med 1987 och uppgår till 3,5 veckor.

7. Utredning av *Helicobacter pylori* (magsårsbakterie) och förekomst hos befolkningen

Diagnostik av *H. pylori*-infektion sker med invasiv eller icke-invasiv metodik:

Invasiv metodik

- odling
- histopatologi
- ureastest på biopsi
- DNA-amplifiering (PCR) (är ingen rutinmetod)

Icke-invasiv metodik

- antikroppstest på serum – prov/helblodsprov
- andningstest (urea-utandningstest)

Invasiv diagnostik

Den invasiva diagnostiken innebär att patienten genomgår en gastroscopisk undersökning där biopsimaterial kan erhållas för vidare undersökning. Makroskopiska slemhinneförändringar inom ventrikeln (rodnad, erosioner) kan oftast inte användas för diagnostik av *H. pylori*-infektion. Biopsier från antrum och corpusområdet rekommenderas.

Tidpunkten för provtagning i förhållande till behandling och varifrån biopsier tas har betydelse för utfallet och därmed bedömningen av resultatet. Om provtagningen sker under eller direkt efter behandling med antibiotika, protonpumpshämmare eller vismut kan infektionen bli svår att påvisa med samtliga invasiva metoder (histologi undantaget), men även med utandningstestet. Man bör vänta en vecka efter protonpumphämmande behandling eller fyra veckor efter antibiotikabehandling innan rimlig säker invasiv diagnostik kan bedrivas.

Odling för påvisande av *H. pylori* kräver tillgång till ett mikrobiologiskt laboratorium till vilket biopsin skickas. Kommersiella transportmedier för biopsier finns tillgängliga men det går också bra att använda standardmedier som tillhandahålls av det kliniska mikrobiologiska laboratoriet. Odlingen tar cirka en vecka och är 100 procent specifik. Ett flertal studier visar att sensitiviteten ligger kring 90 procent beroende på vilken referensmetod som används [5,9,16]. Odling utförs för att påvisa resistent bakterieisolat. Resistensmönstret får ofta styra fortsatt behandling [20].

Histologisk undersökning ger förutom information om förekomst av *H. pylori* även information om histologiska förändringar. Inslaget av granulocyter, mononukleära inflammatoriska celler, atrofi och eventuell förekomst av intestinal metaplasi ger en uppfattning om typ och grad av inflammatorisk förändring. Avsaknad av kronisk antral gastrit har angetts vara en av de bästa metoderna att utesluta en *H. pylori*-infektion. Två biopsier från antrum och en från corpus har förslagits som optimalt för histologisk diagnostik. Sannolikt räcker dock två biopsier från valfritt läge i ventrikeln hos obehandlade individer för att med hög säkerhet påvisa en infektion. Färgningar med bl a hematoxylin-eosin, enligt Giemsa och silverfärgningar enligt Warthin-Starry kan användas för att påvisa *H. pylori* i slemhinnan [9]. Många patologlaboratorier använder *H. pylori*-specifika antikroppar för att lättare påvisa bakterien med immunhistokemisk färgning. Specificiteten är oftast hög (cirka 95 procent) men sensitiviteten lägre (cirka 85 procent) beroende på referensmetod [9,16]. Histopatologisk diagnostik kräver oftast en tränad patolog framför allt om man inte utnyttjar en immunhistokemisk färgningsmetod [6].

En snabb och enkel metod för påvisande av infektion är den så kallade snabbureastesten där man indirekt påvisar närvaro av bakterien i slemhinnebiopsin via dess kraftiga ureasaktivitet. Metoden ger den undersökande läkaren information om *H. pylori*-status när patienten är på plats och behandling kan inledas direkt om indikation föreligger. Testet är relativt pålitligt med hög specificitet och sensitivitet (> 90 procent) [22]. Hos drygt 70 procent av de *H. pylori*-positiva patienterna sker omslaget inom en timme. Efter tre timmar detekteras drygt 90 procent av de positiva patienterna med flertalet kommersiella test. Ureasaktiviteten är beroende av antalet bakterier och testets känslighet och snabbhet till omslag ökar om mer vävnad analyseras (fler biopsier analyseras samtidigt).

Om inkubationstiden förlängs till 24 timmar ökar sensitiviteten, men kan också medföra ett fåtal falskt positiva svar. Kommersiella test finns tillgängliga och används i dag frekvent på gastroenheter över hela landet [22]. En del kliniska laboratorier tillhandahåller egentillverkade ureastest som också fungerar bra.

DNA-baserad diagnostik (PCR) för påvisande av *H. pylori* används framför allt i forskningssammanhang och inte i klinisk vardag. En möjlighet att direkt från biopsimaterial snabbt påvisa klaritromycinresistens via detektion av punktmutationer i bakteriens 23S rRNA gen har nyligen presenterats [4,21]. Denna DNA-baserade metod kan även utvidgas till att detektera specifika virulensgener hos bakterien [4]. Inom den så kallade molekylära epidemiologin utnyttjas också DNA-baserade typningsmetoder för att studera smittspridningsvägar etc [8].

Icke-invasiv diagnostik

Den så kallat patientnära diagnostiken är tilltalande för många, inte minst inom den öppna vården. Den icke-invasiva diagnostiken av *H. pylori*-infektion innebär att man utan gastroskopisk undersökning kan få information om *H. pylori*-status hos patienten. Det är dock viktigt att sådan diagnostik utvärderas där den kommer att användas i vårdkedjan, dvs på vårdcentralen.

Serologisk diagnostik av *H. pylori*-infektion bygger på ett antikroppstest för att påvisa IgG- och/eller IgA-antikroppar i serum. ELISA-tester är de mest använda. Här tas ett serumprov som skickas till laboratoriet för analys. Svaret tar cirka 3–4 dagar beroende på laboratoriets rutiner. En mängd kommersiella test finns i dag på marknaden. De flesta är utvärderade i svenska studier, vilket bör vara ett krav för att accepteras som diagnostiskt alternativ. Specificiteten och sensitiviteten varierar mellan testen, bl a beroende på vilken referensmetod som används [3]. Fördelen med ELISA-tester är att man kan använda dessa för att få information om behandlingsresultatet. Genom att jämföra titerförändringar efter sex månader kan man få information om infektionen finns kvar eller inte [14,17]. Det krävs dock att man sparar ursprungsserum för jämförande analys sex månader senare då ett nytt serumprov tas.

Under det senaste året har den så kallade snabbserologin introducerats i landet. I vissa fall har dessa test utvärderats som ELISA-testen, dvs i svenska studier men i andra fall finns bara sporadiska rapporter om tillförlitligheten (oftast i abstract-form). Testen bygger på ett blodprov som tas kapillärt i fingret. Detta appliceras på ett membran där serum vandrar in mot ett antigen vid vilket antikropparna fastnar. En färgindikator tillsätts och testet ger utslag om IgG-antikroppar mot bakterien finns i blodprovet [10,15]. Svaret kan fås inom några minuter, dvs då patienten finns kvar i rummet. Fördelarna med denna diagnostik kan tyckas vara uppenbara, men man måste vara medveten om hur ett positivt test påverkar den fortsatta handläggningen av patienten (se Kapitel 16). ”Test and treat” är ett begrepp som fått fäste hos många, vilket också innebär att behandling påbörjas vid positivt test utan att gastroskopi genomförs. Ett positivt serologiskt svar kvarstår således positivt upp till 6 månader efter lyckad behandling. Titerförändringar kan emellertid förekomma.

Specificiteten och sensitiviteten hos snabbtesten är jämförbara med ELISA-testen (varierar mellan 80 och 95 procent) [10,15]. En hög sensitivitet och specificitet avspeglar dock inte den verklighet som möter användaren. Om prevalensen av infektionen i befolkningen är låg (25 procent) medför detta att cirka 45 procent av de positiva resultaten är falsk positiva om specificiteten hos testet ligger kring 80 procent, vilket är vanligt [2] (se även Kapitel 16).

Om man dessutom väger in att utvärderingen av testen oftast är utförd av specialtränad personal på forskningslaboratoriet så är specificiteten och sensitiviteten lägre på primärvårdsnivå. I en öppenvårdstudie från Australien framkom att framför allt sensitiviteten sjönk markant om testen bedömdes på denna nivå [18].

Den alternativa icke-invasiva diagnostiken som kvarstår är urea-utandningstesten som bygger på *H. pylori*:s potenta ureasaktivitet. Efter intag av ^{14}C - eller ^{13}C -märkt urea kan isotopmärkt CO_2 bestämmas i utandningsluften [7]. Metoden kräver tillgång till relativt dyr mätutrustning, men i dag finns sådan tillgänglig på flera ställen i landet. Det finns även kommersiella testmaterial som kan skickas på posten vilket innebär att andningstesten i dag finns tillgänglig för den öppna vården.

Rapporter finns om att ”bordstester” baserade på samma princip kommer att lanseras och anpassas för öppenvården. Metoden har hög sensitivitet (90–95 procent) och hög specificitet (90–95 procent) [9,16].

Under det senaste året har nya alternativ med påvisande av *H. pylori* antigen i faeces samt antikroppar i urin redovisats. Det är dock för tidigt att bedöma huruvida dessa test blir intressanta alternativ i framtiden.

Tabell 1 Invasiv och icke-invasiv diagnostik av *H. pylori* – indikationer, fördelar och begränsningar.

Test	Sensitivitet	Specificitet	Kommentar
Odling	80–95%	100%	För resistens bestämning och typning
Histopatologi	93–98%	95–98%	Studerar inflammation och atrofi, specifik färgning ökar känsligheten
Ureastest på biopsi	90–98%	93–98%	Snabb behandling, kan starta behandling direkt
PCR	85–96%	90–100%	Forskningsmetod. Studerar smittvägar. Påvisar inte levande bakterier
Serologi	80–95%	80–95%	Pålitligheten sämre i öppenvården
Andningstest	90–95%	90–95%	Bra vid behandlingskontroll

Modifierad efter Agréus et al [2].

Förekomst och smittspridning i befolkningen

H. pylori är spridd över hela världen och infektionen förekommer hos ungefär hälften av jordens befolkning [12]. I utvecklingsländerna är 70 till 90 procent av befolkningen bärare av *H. pylori*. Prevalensen i västvärlden ligger lägre (mellan 25 och 50 procent) och dessa siffror finner vi även i Sverige [1]. De flesta smittas under barnåren. Det är klart att *H. pylori*-infektionens incidens i befolkningen är relaterad till landets

socioekonomiska status, dvs hur välutvecklat landet är [11]. Dåliga hygieniska förhållanden, trångboddhet etc ökar infektionsrisken. Det är dock förhållandena under barndomstiden som avgör eftersom smittan sker under denna tid. Infektionen är kronisk och kvarstår oftast livet ut.

I Sverige liksom i andra västländer är seroprevalensen låg i de yngre åldersgrupperna för att sedan öka med åldern [1]. Fyrtio till femtio procent av dagens 50-åringar är i dag infekterade med *H. pylori*. Även under svenska förhållanden är de socioekonomiska förhållandena under barndomen avgörande för smitta. Seroprevalensen hos svenska barn i dag är mycket låg. Det är fortfarande oklart hur infektionen sprids. Det finns beskrivningar om smitta via gastroskop men med dagens hygienteknik och rengöring av instrumenten är denna risk negligerbar. Fekal–oral smittväg har också föreslagits och är den hypotes som vunnit störst acceptans [19]. Kontaminerat vatten har studerats men man har aldrig lyckats odla fram *H. pylori* därifrån. Däremot har man påvisat spår av *Helicobacter*-DNA i dricksvatten [13]. Smitt dosen är troligen av betydelse vid denna smittväg. Ett fåtal rapporter beskriver lyckade odlingsförsök från avföringsprover men negativa resultat har också redovisats. Man studerar också en speciell morfologi hos bakterien, den så kallade kockoida formen. En del forskargrupper anser att denna levande, men inte odlingsbara form kan överföras till människa via omgivningen. Detta forskningsområde är dock kontroversiellt. Slutligen har man studerat och fått indikationer på en oral–oral smittväg. *Helicobacter*-DNA har påvisats i tandplack (-beläggning) men odlingsförsök har varit resultatlösa. Resonemanget kring den kockoida formen gäller även här.

Referenser

1. Agréus L The abdominal symptom study, Thesis ACTA Universitatis Upsaliensis 1993.
2. Agréus L, Talley N. Challenges in managing dyspepsia in general practice. *Br Med J* 1997;315:1284-88.
3. Andersen LP, Kiilerick S, Pedersen G, Thoresen AC, Jørgensen F, Rath J et al. An analysis of seven different methods to diagnose *Helicobacter pylori* infections. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:24-30.
4. Björkholm B, Befris R, Jaup B, Engstrand L. Rapid detection of *Helicobacter pylori*-associated virulence- and resistance genes directly from biopsy material. *J Clin Microbiol* 1998;36:3689-90.
5. de Boer WA. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Review of diagnostic techniques and recommendations for their use in different clinical settings. *Scand J Gastroenterol* 1997;223 Suppl:35-42.
6. Christensen AH, Gjørup T, Hilden J, Fenger C, Henriksen B, Vybørg M, Ostergaard K, Hansen BF. Observer homogeneity in the histologic diagnosis of *Helicobacter pylori*. Latent class analysis, kappa coefficient, and repeat frequency. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:933-39.
7. Dominguez-Munoz JE, Leodolter A, Sauerbruch T, Malfertheiner P. A citric acid solution is an optimal test drink in the 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40: 459-62.
8. van Doorn LJ, Figueiredo C, Rossau R, Jannes G, van Asbroek M, Sousa JC et al. Typing of *Helicobacter pylori* vacA gene and detection of cagA gene by PCR and reverse hybridization. *J Clin Microbiol* 1998;36:1271-76.
9. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter*. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:720-41.
10. Enroth H, Rigo R, Hultén K, Engstrand L. Diagnostic accuracy of a rapid whole-blood test for detection of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1997;35:2695-97.
11. The EUROGAST Study Group. Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1993;34:1672-76.
12. Forman D, Webb P. Geographic distribution and association with cancer. In: Northfield TC, Mendall M, Coggin PM Eds. *Helicobacter pylori* infection. London: Kluwer Academic 1993:11-20.
13. Hultén K, Han SW, Engstrand L, Evans DG, Klein PD, Opekun AR, et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology* 1996;110:1031-35.
14. Kosunen T, Seppälä K, Sarna S, Sipponen P. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA, and IgM antibody titres after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1992;339:893-95.
15. Kroser JA, Fagiel DO, Furth EE, Metz DC. Comparison of rapid office-based serology with formal laboratory-based ELISA testing for diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis. *Dig Dis Sci* 1998;43:103-08.
16. Megraud F. Diagnosis and candidates for treatment of *Helicobacter pylori* infection. How should *Helicobacter pylori* infection

be diagnosed? *Gastroenterology* 1997;113: S93-98.

17. Sörberg M, Engstrand L, Ström M, Jönsson KA, Jörbeck H, Granström M. The diagnostic value of enzyme immunoassay and immunoblot in monitoring eradication of *Helicobacter pylori*. *Scand J Infect Dis* 1997;29:147-51.

18. Talley NJ, Lambert JR, Howell S, Zia HHX, Lin SK, Agreus L. An evaluation of whole blood testing for *Helicobacter pylori* in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:641-44.

19. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT. Isolation of *H. pylori* from human faeces. *Lancet* 1992;340: 1194-95.

20. Tompkins DS, Perkin J, Smith C. Failed treatment of *Helicobacter pylori* infection associated with resistance to clarithromycin. *Helicobacter* 1997;2:185-87.

21. Versalovic J, Osato MS, Spakovsky K, Dore MP, Reddy R, Stone GG et al. Point mutations in the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* associated with different levels of clarithromycin resistance. *J Antimicrob Chemother* 1997;40: 283-86.

22. Yousfi MM, El-Zimaity HM, Cole RA, Genta RM, Graham DY. Comparison of agar gel (CLO test) or reagent strip (PyloriTek) rapid urease tests for detection of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 1997;92:997-99.

8. Läkemedelsförskrivning vid dyspepsi

Inledning

Läkemedelsbehandlingen av magsäcks- och tolvfingertarmsår, gastroesofageal reflux och funktionell dyspepsi har under den senaste dryga 10-årsperioden förändrats. Mest påtaglig är den ökande andelen av potenta syrasekretionshämmare, särskilt protonpumpshämmare. Under senare år har också behandling av *H. pylori* tillkommit.

Diagnos–Receptundersökningen

Kunskap om hur läkemedel förskrivs vid olika sjukdomar i öppen vård kan i Sverige på nationell nivå endast erhållas genom en kontinuerlig stickprovsundersökning, Diagnos–Receptundersökningen. Sedan 1978 bedrivs undersökningen som ett samarbetsprojekt mellan Läkemedelsverket, Läkemedelsstatistik AB, Apoteket AB och Sveriges Läkarförbund. Från 1997 deltar även Landstingsförbundet, Riksförsäkringsverket och Socialstyrelsen i projektet.

I undersökningen ombeds ett rullande urval av läkare att under en vecka registrera diagnoser och läkemedelsbehandling på receptkopior. Vidare anges om det var första gången patienten sökte läkare för denna åkomma respektive om förskrivningen var ny eller en förnyelse av tidigare förskrivning. En receptkopia fylls i även om konsultationen inte resulterar i läkemedelsförskrivning. Urvalet av läkare följer ett stratifierat tvåstegsförfarande där sjukvårdsregion, specialitet och ålder på förskrivarna ingår. Deltagande i undersökningen är givetvis frivilligt; cirka en fjärdedel av förskrivarna avböjer att delta, ytterligare en fjärdedel har inte patientkontakt under den vecka de tillfrågas om deltagande. De läkare som avböjer att delta skiljer sig inte från deltagande förskrivare i de variabler som är kända för undersökningen: ålder, specialitet, sjukvårdsregion och anställning vid eller utanför sjukhus. Om deltagande och icke-deltagande förskrivare skiljer sig i fråga om förskrivningsfrekvens, val av läkemedel

osv är inte möjligt att klarlägga genom studien. Det finns heller inga jämförelsematerial som kan användas för att beräkna representativiteten i materialet. Övrig läkemedelsstatistik avser försäljning av läkemedel, medan Diagnos–Receptundersökningen redovisar förskrivning. Både mätställen och måttenheter skiljer således. Förskrivarna anger förskrivningsorsak i klartext. Vid registreringen av materialet överförs uppgifterna till koder enligt det sjukdomsklassifikationssystem som används i sjukvården. Här redovisas förskrivningen enligt den terminologi som i övrigt används i rapporten.

De förändringar i val av läkemedel som nedan redovisas för några sjukdomsgrupper motsvarar de förändringar som redovisas i totalförsäljningen för dessa läkemedel. Så har försäljningsvolymen (uttryckt i antal definierade dygnsdoser – DDD – per 1 000 invånare och dag) för protonpumpshämmare, där omeprazol är den vanligaste, mer än fördubblats under femårsperioden 1993–1997 från 6,3 DDD/1 000 invånare/dag till 14,9 DDD/1 000 invånare/dag. Under samma period har försäljningsvolymen för H₂-receptorantagonister varit praktiskt taget oförändrad (7 DDD/1 000 invånare/dag 1993 till 6,8 1997).

De läkemedel som huvudsakligen används vid magsjukdomar är typiska öppenvårdspreparat; endast några procent av det totala antalet DDD som försäljs används till patienter som är inlagda på sjukhus.

Försäljningsvillkoren för dessa läkemedel har också i viss mån förändrats under den period som här beskrivs. Några H₂-receptorblockerare har under perioden undantagits från receptplikt, vilket kan påverka försäljningen. Vidare har läkemedelsförmånen förändrats så, att receptfria läkemedel omfattas endast om de förskrivs vid kronisk sjukdom. Under 1997 försåldes 78 procent av antacida (mätt i antal DDD) utan recept. Det är alltså inte givet att den nedgång i användningen av antacida vid olika magsjukdomar som redovisas nedan svarar mot en lika stor faktisk nedgång, eftersom de som använder läkemedlen kan välja att köpa utan recept. En studie av patienter som köpte stora mängder antacida vid apoteken i Uppsala och Helsingborg visade att dessa personer i allmänhet endast hade haft sporadiska kontakter med sjukvården och att gastroskopiundersökning avslöjade betydelsefulla sjukliga fynd hos 40 procent av patienterna [2]. Motsvarande uppgifter har redovisats i en finsk studie [1]. Totalt har

försäljningen av antacida halverats från 1986 till 1997 (7,7 DDD/1 000 invånare/dag 1986 till 3,8 DDD/1 000 invånare/dag 1997). För H₂-receptorantagonister gäller att 4 procent av dygnsdoserna 1997 såldes utan recept.

Läkemedelsval vid olika magsjukdomar

Mag- och tarmsjukdomar svarar för drygt 6 procent av de konsultationer som redovisas i Diagnos–Receptundersökningen.

De magsjukdomar som förekommer tillräckligt ofta för att en meningsfull analys av läkemedelsanvändningen ska kunna göras är magsäcks- och tolvfingertarmsår, gastrit och dyspepsi (vilket torde motsvara vad som i denna rapport i övrigt benämns funktionell dyspepsi) samt esofagit och halsbränna. Hur väl underbyggda de olika diagnoserna är kan inte fastställas i denna undersökning.

Olika sår utgör tillsammans cirka 0,6 procent av totala antalet diagnoser under perioden oktober 1997 till september 1998 eller 117 000 kontakttillfällen. Vid cirka 6 procent av konsultationerna förskrevs inte läkemedel.

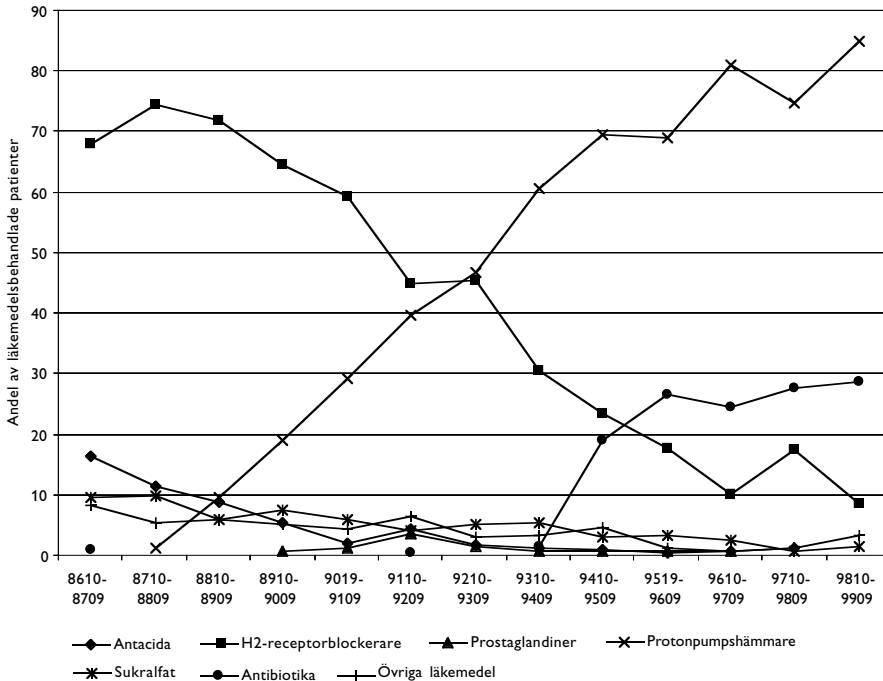
Gastrit, dyspepsi samt ospecificerade sjukdomar i magsäck och duodenum förekommer mer än dubbelt så ofta som såren. De utgör tillsammans 1,6 procent av totala antalet diagnoser under perioden oktober 1997–september 1998 eller 382 000 kontakttillfällen. Inte heller här förskrevs läkemedel vid alla konsultationer.

Esofagit och halsbränna förekommer i ungefär samma omfattning som såren. Frekvensen förefaller öka under de senaste åren, till ungefär 0,9 procent eller cirka 180 000 kontakttillfällen. Denna ökning förklaras troligen av en ökad kunskap om skillnaden mellan funktionell dyspepsi och reflux. Tillskottet kommer därför sannolikt från kategorin gastrit, dyspepsi och ospecificerade sjukdomar i magsäck och duodenum. Läkemedel förskrevs inte vid samtliga konsultationer.

Förekomsten av sårjukdom, gastrit och dyspepsi var ungefär oförändrad under studieperioden.

Magsårssjukdom (Figur 1)

Läkemedelsval vid magsäck- och tolvfingertarmssårssjukdom oavsett genes och lokalisation, redovisas i Figur 1. Under perioden 1987–1999 har behandlingen med antacida nästan helt försvunnit och den tidigare dominerande förskrivningen av H₂-receptorblockerare (cimetidin och ranitidin) minskat med nästan 90 procent. I stället har läkemedel av typ protonpumpshämmare såsom omeprazol, förskrivits i ökad utsträckning.



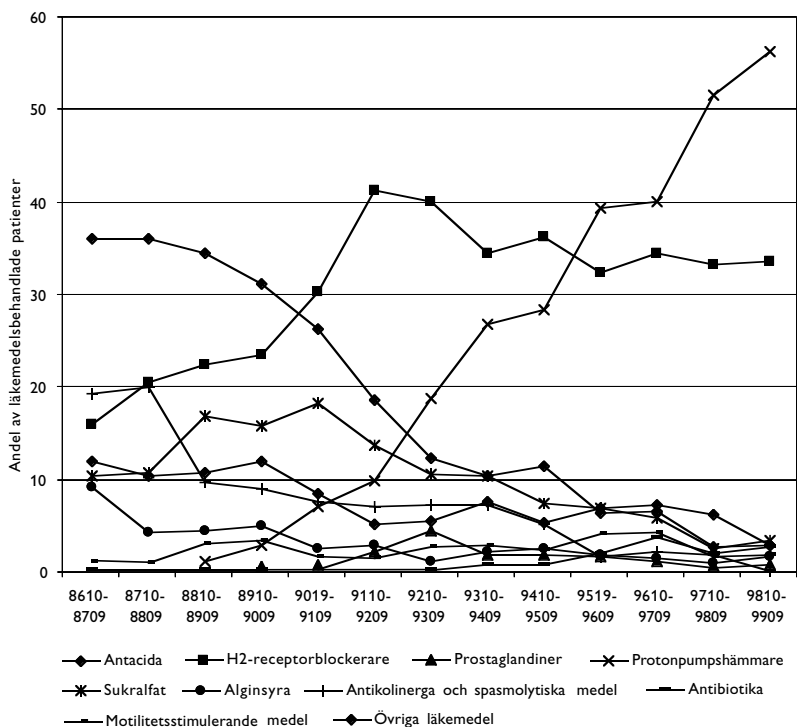
Figur 1 Magsår – Andel patienter som behandlas med läkemedel.

Under 1999 avsåg nära en femtedel av förskrivningarna av protonpumpshämmare behandling av magsår. De senaste åren har också antibiotika tillkommit i behandlingen. Förskrivningen av antibiotika t o m september 1999 förefaller ha planat ut kring 30 procent medan andelen protonpumpshämmare ökar kontinuerligt och närmar sig 90 procent av förskrivningarna. De antibiotika som förskrevs under perioden oktober 1997 till september 1998 var klaritromycin (till 10 procent av patienterna), amoxicillin (till 7 procent av patienterna), flukloxacillin (till 2 procent

av patienterna) och metronidazol (till 8 procent av patienterna). Innan antiinfektiva började förskrivas fick varje patient i genomsnitt ett läkemedel, 1997 fick varje patient som fick läkemedel förskrivet 1,2 läkemedel per konsultation. Knappt hälften av förskrivningarna görs av allmänläkare.

Gastrit och dyspepsi (Figur 2)

Figur 2 redovisar val av läkemedel vid funktionell dyspepsi (gastrit, dyspepsi och ospecificerade sjukdomar i magsäck och duodenum). Även för denna sjukdomsgrupp har en förändring skett från behandling med antacida, via dominerande behandling med H₂-receptorblockerare till dominans



Figur 2 Gastrit och dyspepsi – Andel patienter som behandlas med läkemedel.

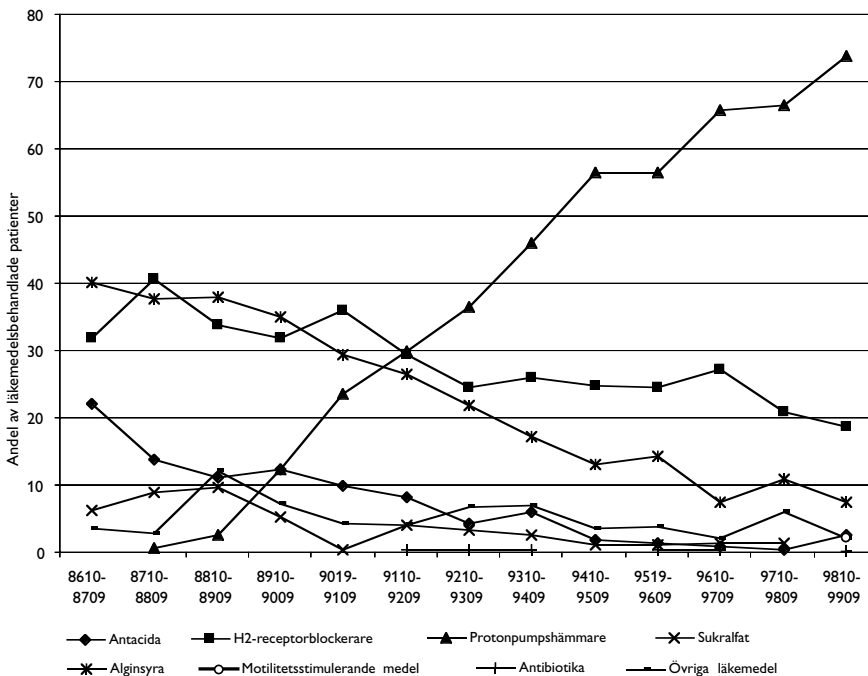
för behandling med protonpumpshämmare, men med en tidsförskjutning i förhållande till såren. De senaste åren börjar också behandling med antiinfektiva medel förekomma, men i betydligt mindre omfattning än för såren. Genomsnittligt antal läkemedel per konsultation för patienter som får läkemedel förskrivet har under hela perioden varit drygt ett.

Under perioden har andelen som förskrivits potenta syrahämmande läkemedel (H₂-receptorblockerare och protonpumpshämmare) långsamt ökat, från knappt 30 procent i början av 1990-talet till 90 procent i slutet av 1999. Eftersom de här symtomen är mycket vanligare än såren har förskrivningen för dem också stor betydelse för läkemedelsanvändningen. Under perioden oktober 1997–september 1998 avsåg drygt 40 procent av förskrivningarna av protonpumpshämmare behandling av "gastrit". Utveckling mot en ökande användning av protonpumpshämmare vid funktionell dyspepsi redovisas också i studier från andra länder [1].

Mer än 60 procent av förskrivningarna vid de här diagnoserna görs av allmänläkare.

Esofagit och halsbränna (Figur 3)

Även för esofagit och halsbränna föreligger samma mönster med skifte i terapival från antacida och H₂-receptorblockerare till protonpumpshämmare. Tre av fyra patienter får förskrivning av protonpumpshämmare.



Figur 3 Esofagit och halsbränna – Andel av patienterna som behandlades med läkemedel.

Förskrivning av antibiotika förekommer, men i mycket begränsad omfattning. Genomsnittligt förskrivs ett läkemedel per patient. Knappt 30 procent av förskrivningarna av protonpumpshämmare under perioden oktober 1997 till september 1998 avsåg behandling av esofagit.

Mer än hälften av förskrivningarna görs av allmänläkare.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis har läkemedelsbehandlingen av magsjukdomar under 90-talet förändrats genom att så kallade protonpumpshämmare (speciellt omeprazol) ersatt de tidigare H₂-receptblockerarna. Antacida och antikolinerga läkemedel har nästan helt försvunnit ur behandlingsarsenalen. Protonpumpshämmare används också vid magproblem, där effekt inte är dokumenterad. Denna förskrivning vid icke godkända indikationer bidrar till de betydande läkemedelskostnaderna som framför allt protonpumpshämmarna medför. Vid behandling av sår i magsäcken och tolvfingertarm har samtidig behandling med antibiotika och protonpumpshämmare blivit vanligare. Förskrivningen av antibiotika förefaller ha planat ut medan protonpumpshämmare förskrivs i fortsatt ökad omfattning.

Referenser

1. Bashford JMN, Norwood J, Chapman SR. Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database. *BMJ* 1998;317:452-56.
2. Götell P, Nyrén O, Graffner H. Self-medication with antacids. High prevalence of organic lesions in heavy users. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(suppl 159):41 Abstr.
3. Sihvo S, Hemminki E. Self-medication of dyspepsia: How appropriate is it? *Scand J Gastroenterol* 1997;32:855-61.

9. Principer för litteraturgranskning

Bakgrund

För varje SBU-projekt utgör litteraturgranskningen det viktigaste hjälpmedlet för att sammanfatta kunskapsläget. Avsikten med granskningen är att sammanfatta fakta baserat på en kritisk läsning av publicerade vetenskapliga studier (vanligtvis så kallade randomiserade kontrollerade studier eller RCT som motsvarande engelska förkortning skrivs), och att från denna kunskapsbas ge rekommendationer för tillämpning inom svensk hälso- och sjukvård.

Vad innebär RCT respektive meta-analys?

Den teknik som kallas randomiserade, kontrollerade studier (RCT) innebär, att de patienter som behandlas med en viss metod eller ett visst läkemedel jämförs med patienter i en kontrollgrupp med samma sjukdom som de behandlade. Patienter i både behandlings- och kontrollgrupp ska väljas ut enligt samma kriterier och de ska ha gett sitt tillstånd till att ingå i en vetenskaplig undersökning. Patienterna har alla samma sjukdom och fördelas slumpvis (randomiserat) mellan aktiv behandling och behandling med så kallad placebo (inte verksamt, ofarlig behandling). Eftersom ett visst antal av patienterna med placebo-behandling alltid reagerar positivt är det den marginella skillnaden mellan grupperna som räknas, inte enbart om den aktivt behandlade gruppen blivit förbättrad. Helst ska vare sig patient eller läkare känna till vilken av grupperna som patienten tillhör (så kallad dubbelblind studie). Avsikten med detta förfaringsätt är att båda grupperna ska vara jämförbara utom vad gäller själva behandlingen. Beroende på vilken sjukdom, behandling eller patientgrupp det är fråga om kan de stränga reglerna för RCT vara svåra att genomföra. Det är ett krav att det av den publicerade RCT framgår hur patienter har diagnostiserats och randomiserats samt hur man har kontrollerat att studien förblev blind. Före genomförandet av RCT-studien

ska man vara överens om vilka ”händelser” (end-points) som behandlingen förväntas påverka. Dessa händelser, som ska registreras för både behandlings- och kontrollgrupp, kan vara otvetydiga händelser (t ex dödsfall, insjuknande enligt viss definition) eller något mer osäkra händelser (t ex patientens egna upplevelser).

För att kunna dra säkra slutsatser av en studies resultat är det viktigt att studien baseras på tillräckligt många patienter i respektive behandlingsform (”behandlingsarm”). Större bortfall medför att randomiseringseffekten försvinner. Studier enligt crossover modell kan genomföras med mindre patientmaterial än traditionella parallellstudier. Varje patient får här båda behandlingarna. Om den ena behandlingen utgörs av placebo består behandlingseffekten av skillnaden mellan patientens reaktion på de två behandlingarna. Fördelen med crossover är högre sensitivitet och mindre varians än i parallellstudier. Ett problem uppstår vid så kallad ”carry over” eller residualeffekter (fysiska eller psykiska) som kvarstår efter avslutad behandling och inte sällan med okänd varaktighet. Problemet är speciellt stort vid kroniska sjukdomar som kan variera i intensitet eller i frekvens över tiden, såsom exempelvis dyspepsi.

Det är särskilt viktigt för studier rörande behandling av patienter med magbesvär, att de diagnostiska kriterier som används både i fråga om urval av patienter och för registrering av händelser (end-points) är väl definierade. Flera olika diagnoser kan nämligen dölja sig bakom liknande subjektiva magbesvär. Osäkerhet om hur en studie har ”blindats”, vilka urvalsprinciper som har gällt, definition av diagnosen liksom oklara definitioner om händelser (end-points) får till konsekvens att studien i fråga inte beaktas vid litteraturgranskningen. Det är vidare viktigt att studien baseras på tillräckligt många patienter i respektive behandlingsform (”behandlingsarm”). Detta är ett krav för att kunna dra säkra slutsatser av studiens resultat.

Med hjälp av meta-analyser av publicerade vetenskapliga artiklar försöker man öka bedömningsunderlagets storlek genom att slå ihop och sammanväga resultat från olika studier. En förutsättning för denna sammanvägning är att studierna är metodologiskt jämförbara. Genom tillämpning av meta-analys ökar chansen att få fram säkra samband eller effekter av behandling på sällsynta händelser. Om studier med negativa resultat, dvs

ingen behandlingseffekt, inte publiceras i lika hög grad som studier med positiva resultat, finns en risk att meta-analysen överskattar behandlingseffekterna. Det finns därför anledning att tolka resultat av meta-analyser med viss försiktighet.

Sökmetodik och sökperioder

Arbetsgruppen valde att granska publicerade engelskspråkiga studier vilka finns tillgängliga för sökning i Medline (för avsnittet funktionell dyspepsi och dess behandling inkluderade vi också tyska, spanska, svenska, norska och italienska artiklar). Sökningen av publicerade studier avsåg följande sökbegrepp och sökperioder:

Medline	1966–1997	Dyspepsia, RCT
Medline	1975–1997	Gastroesophageal reflux, drug therapy, RCT
Medline	1980–1997	Peptic ulcer + dyspepsia, NSAID, proton pump inhibitors, prevention
Medline	1985–1998	Peptic ulcer + dyspepsia + gastritis, costs
EmBase	1985–1997	Peptic ulcer + dyspepsia, drug therapy, costs, clinical trials
Medline	1985–1997	Peptic ulcer, H. pylori, drug therapy, RCT
Medline	1990–1997	Dyspepsia, H. pylori, non-ulcer
Medline	1993–1996	Peptic ulcer + dyspepsia, drug therapy, RCT, Stomach neoplasms, H. pylori, Peptic ulcer, drug therapy, costs Peptic ulcer + dyspepsia, drug therapy, H. pylori, RCT Peptic ulcer, stomach neoplasms, H. pylori
Medline	1996–02/ 1997–05	Peptic ulcer + dyspepsia + gastroesophageal reflux, drug therapy, review

För kapitlet magsäckscancer användes en särskild sökstrategi (se Kapitel 14).

Även utgivna rapporter baserade på meta-analys av ämnesområdet har granskats liksom övriga rapporter som arbetsgruppen har uppmärksammat.

Om arbeten med samma grundmaterial har publicerats flera gånger har grundpublikationen valts för analys. Kompletterande sökningar har utförts för att styrka fullständigheten i Medline-sökningarna.

Urvalskriterier/granskningsblankett

Efter en preliminär granskning om studien var relevant för projektet och kraven på patientantal och uppföljningstid var tillgodosedda, använde arbetsgruppen en strukturerad mall vid litteraturgranskningen (se Appendix). De specificerade punkterna enligt mallen bedömdes på en skala 0–2 där 0 ansågs motsvara dålig och 2 hög vetenskaplig kvalitet.

Svårtolkade studier förelades sekundärgranskare att bedöma. Granskning av manuskript baserade på bedömda studier har sedan gjorts av hela arbetsgruppen.

De randomiserade, kontrollerade studier (RCT) av magsårssjukdom som identifierats med hjälp av Medline och viss ytterligare handsökning har bedömts med avseende på validitet grundat på sju kriterier:

- Definition av symtom (case definition)
- Randomiseringsförfarande (randomisation)
- Blindningsförfarande (blindning)
- Resultatmått (endpoints)
- Bortfallsförfarande (attrition analysis)
- Extern validitet (representative)
- Statistiska metoder (statistical methods)

Bedömningen av hur en studie motsvarade kraven enligt uppställda kriterier gjordes i en tregradig skala: 0, 1 och 2. Om något av de sju kriterierna för en studie graderades med "0" föll hela studien bort. I denna bemärkelse innehöll poängsystemet en kvalitetskontroll. Däremot är summeringen av poängen "1" och "2" till en totalsumma för respektive studie inte självklart ett uttryck för att studien med högst poäng skulle vara överlägsen alla andra. Det är inte visat och heller inte avsikten att "2" skulle vara dubbelt så bra som "1" som uttryck för studiens kvalitet.

Kvalitetsbedömningen har tillämpats fortlöpande vid litteraturgranskningen, men redovisas inte vidare i rapporten. Definitionerna av respektive validitetskriterium framgår av Appendix.

Publiceringsbias

I beskrivningen ovan av meta-analyser framhölls att det kan föreligga en risk för överskattning av behandlingseffekter, om studier med negativa resultat inte publiceras i lika hög grad som studier med positiva resultat. Ett exempel på detta redovisas i en studie från Australien av Stern och Simes [1]. Mediantiden från godkännande till publicering av studie motsvarade 4,7 år för kliniska studier med positivt resultat ($P < 0,05$) jämfört med åtta år för studier med negativt resultat ($P \geq 0,10$). Med kännedom om det resultatet finns det anledning att ställa frågan om denna form av publiceringsbias även gäller studier av behandling av magsårssjukdom?

I syfte att få en uppfattning om förhållandet i Sverige kontaktades samtliga etiska kommittéer med en begäran om att få uppgifter om godkända studier under perioden 1990–1994 avseende ulcussjukdomar, GERD, funktionell dyspepsi, *H. pylori* m fl. Den projektansvarige för respektive studie kontaktades därefter per brev (27 november 1997) med ett enkätformulär.

Av sammanlagt 92 godkända studier ingick 48 i multicenterstudier, 13 studier påbörjades aldrig (se Tabell 1). Svar erhöles t o m våren 1999 från 78 studier (85 procent) varav 40 ingick i 14 olika multicenterstudier. Sammanlagt 33 studier (inklusive multicenter) var slutförda. Abstract förelåg för sammanlagt 12 av 16 studier med positivt resultat jämfört med 5 av 6 studier med negativt resultat. Publicerade studier förelåg för 8 av 17 studier med positivt resultat jämfört med 1 av 4 med negativt resultat. Orsak till att studierna inte var publicerade var för 6 studier med positivt resultat att 5 studier inte var klara och att 1 studie inte blev accepterad. Av de 3 studierna med negativt resultat var 2 inte accepterade för publicering medan en inte var klar. Tiden från godkännande till publicering var mellan 3,3 och 4 år (medelvärde).

Sammanfattningsvis kan man inte från dessa enkätuppgifter, avseende svenska studier, dra slutsatsen att ett negativt resultat medför senarelagd eller utebliven publicering.

Sammanställning av svar på enkäter till etiska kommittéer

Tabell 1 Svarsfrekvens.

Typ av studie	Antal projekt	Svar	Ej svar	% svar
Multicenter	48	40	8	83
Singelstudier	44	38	6	86
Totalt	92	78	14	85

Enligt svaren har 7 multicenter- och 6 singelstudier ej påbörjats eller avbrutits. 34 multicenterprojekt har inletts, dessa har grupperats i 14 multicenterstudier.

Tabell 2 Slutförda/Ej slutförda studier (multicenterstudier redovisade som helhet).

	Multicenter	Singelstudier	Totalt
Ej slutförda	3	10	13
Slutförda	11	22	33
Totalt	14	32	46

Tabell 3 Slutförda studier: Abstract föreligger.

		Resultat positivt	Resultat negativt
a) Multicenterstudier	Abstract	5	4
	Ej abstract	1	1
b) Singelstudier	Abstract	7	1
	Ej abstract	3	-

Tabell 4 Slutförda studier: Publicerade studier.

		Resultat positivt	Resultat negativt
a) Multicenterstudier	Publicerade	3	1
	Ej publicerade	2	2
	Varför ej publicerad		
	– ej klar	1	
	– ej accepterad	1	1
	– annan orsak		1
b) Singelstudier	Publicerade	5	-
	Ej publicerade	7	1
	Varför ej publicerad		
	– ej klar	5	1
	– ej accepterad	1	
	– annan orsak	1	

Chi-2 test av publicering/ej publicering för positiva/negativa resultat visar 0,34 vilket inte är signifikant.

Tabell 5 År till publicering.

	Abstract	Publicerad studie
Multicenter		
– medelvärde	2,3	4,0
– spridning	1–4	2–6
Singel		
– medelvärde	3,2	3,3
– spridning	1–8	2–5

Uppgift om år saknas för singelstudier: 3 vad avser abstract och 2 vad avser publicering.

Referens

1. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *Br Med J* 1997;315:640-45.

10. Behandling av *Helicobacter pylori* vid magsårssjukdom

Bakgrund

Fram till början av 1990-talet behandlades sår i tolvfingertarmen (ulcus duodeni) och magsäcken (ulcus ventriculi) vanligen med läkemedel som hämmar magsäckens sekretion av saltsyra. Övriga farmakologiska behandlingsprinciper (slemhinneskydd och syraneutralisation) har egentligen aldrig kunnat konkurrera i effektivitet med läkemedel som hämmar magsäckens produktion av sur magsaft. Histamin H₂-receptorantagonister (exempelvis cimetidin, ranitidin och famotidin) hämmar saltsyrabildningen genom att blockera en receptor (H₂-receptorn) på de saltsyraproducerande cellerna (parietalcellerna) belägna i övre delen av magsäcken (corpus slemhinnan). Protonpumpshämmare (omeprazol, lansoprazol och pantoprazol) hämmar saltsyrasekretionen effektivt genom att blockera en så kallad protonpump i parietalcellerna. Fyra veckors behandling med H₂-receptorantagonister läker cirka 80 procent av såren i tolvfingertarmen. Protonpumpshämmare läker cirka 90–100 procent av såren under motsvarande tid. Sår i magsäcken tar längre tid att läka. Av ventrikelsåren läks cirka 75–90 procent inom åtta veckor om de behandlas med någon av de syrahämmande substanserna. Andelen sår som läker och läkningshastigheten är direkt relaterad till läkemedlets syrahämmande kapacitet [77]. Inom de olika substansgrupperna är den syrahämmande förmågan relativt likvärdig men behandling med standarddoser (godkänd dygnsdos) av protonpumpshämmare ger generellt en effektivare och mer ihållande syrahämning i jämförelse med standarddoser av H₂-receptorantagonister. Med dagens tillgång på effektiva syrahämmande läkemedel är själva läkning av ett aktivt sår vanligen inget kliniskt problem. Däremot kvarstår problemet med att merparten av såren reciderar efter läkning, dvs sår i tolvfingertarmen som behandlas med syrahämmande läkemedel och som läker återkommer i 75–80 procent av fallen inom ett år. För såren i magsäcken är motsvarande siffra 50–75 procent. Ett sätt att förhindra recidiv är att förlänga den syrahämmande

behandlingen, så kallad långtidsbehandling. Genom att medicinera dagligen med något lägre doser av H₂-antagonister eller protonpumpshämmare återkommer endast cirka 25–40 procent av såren under ett år. Långtidsbehandlingen har ansetts speciellt värdefullt för att förhindra att patienter med blödande sår återinsjuknar med en ny blödning. Den farmakologiska behandlingen av ulcus duodeni och ulcus ventriculi har förändrats markant det senaste årtiondet i och med upptäckten av *H. pylori*.

Ett kausalt samband föreligger mellan *H. pylori*-infektion och den kroniska gastriten i magsäckens nedre del, den antrala gastriten. Däremot är det svårare att fastställa ett kausalt samband mellan *H. pylori*-infektion och ulcussjukdom. Ungefär 90 procent av patienterna med sår i tolvfingertarmen har en *H. pylori*-infektion i antrumslemhinnan. Patienter med sår i magsäcken har i 70–80 procent av fallen en *H. pylori*-infektion. En annan relativt vanlig orsak till ventrikululcus är NSAID.

Drygt 50 procent av världens befolkning är koloniserad av *H. pylori* i magslemhinnan. Eftersom endast en liten del av den *H. pylori*-infekterade populationen råkar ut för sår i tolvfingertarmen eller i magsäcken anses bakteriens patogenicitet (förmåga att orsaka skada) vara avhängig speciella egenskaper hos bakterien (vissa stammar) och hos värden (den infekterade patienten). *H. pylori*-bakterien har en rad olika virulensfaktorer. Faktorerna möjliggör en kolonisation av ventrikelslemhinnan, övervinner värdens försvar mot infektionen samt ger upphov till slemhinneskada (vakuoliserande cytotoxin, Cag A-relaterade faktorer, cytokin inducerande faktorer m fl). Många av dessa virulensfaktorer är gemensamma för flertalet *H. pylori*-stammar medan andra är mer specifika för stammar som oftare förekommer hos patienter med ulcus. Exempel på faktorer hos värden som påverkar risken för att råka ut för *H. pylori*-associerad sjukdom är genetiska faktorer (HLA-genotyp, blodgrupps-antigen) och en individuell känslighet för infektionens inverkan på saltsyrasekretionen och sekretionen av hormonet gastrin.

H. pylori:s del i ulcuspatogenesisen är således fortfarande inte klarlagd. Det starkaste belägget för att *H. pylori*-infektion är en mycket viktig faktor för uppkomsten av sår är den kraftigt minskade recidivtendensen av såväl ulcus duodeni som ulcus ventriculi efter lyckad behandling av infektionen. I en meta-analys [74] avseende *H. pylori*-infektionens bety-

delse för ulcusrecidiv visades en påtagligt minskad risk för recidiv av duodenalsår hos patienter med lyckad *H. pylori*-behandling (6 procent) jämfört med misslyckad behandling (67 procent). Motsvarande siffror för recidiv av ulcus ventriculi är 4 procent vid lyckad och 59 procent vid misslyckad *H. pylori*-behandling. Om endast randomiserade och välkontrollerade studier accepteras ökar recidivfrekvensen av duodenalulcus till 20 procent efter utläkning av *H. pylori* [115]. Denna högre recidivtendens anses vara ett nordamerikanskt fenomen och validiteten har ifrågasatts. Recidivfrekvensen i europeiska studier är lägre (omkring 4 procent).

Indikationer för behandling och behandlingspraxis

Patienter med endoskopiverifierat ulcus duodeni och *H. pylori*-positivt ventrikelulcus behandlas i Sverige i dag med en kombination av protonpumpshämmare och antibiotika. Internationellt finns det vid sidan av ovanstående behandlingsprincip även en behandlingsregim som består av en kombination av ett vismutsalt (vismutsalsalicylat eller -subcitrat) och två antibiotika. I början på 1990-talet utgjorde denna behandlingsregim cirka 60 procent av förskrivningarna mot *H. pylori* i Europa. I mellan-europa fick behandlingsstrategier mot *H. pylori* snabbare genomslag än i Norden [43]. Ibland används även en så kallad kvadruppelterapi, dvs ett tillägg av en syrahämmare till vismutkombinationer.

I Sverige finns ingen registrerad vismutberedning för behandling av *H. pylori*-associerad ulcussjukdom. Det är bl a rädslan för vismuts långtidsbiverkningar som bidragit till att de vismutberedningar som används internationellt i behandlingen av *H. pylori* endast kan erhållas på licens i Sverige. Istället rekommenderades initialt en så kallad dualterapi, en kombination av omeprazol och amoxicillin, som behandling för *H. pylori*-positiva duodenalsår [35]. Den syrahämmande komponenten i kombinationen anses fylla två funktioner, dels en sårläkande effekt, dels öka förutsättningarna för antibiotika att oskadliggöra bakterien. De positiva resultaten från tidiga kliniska studier med kombinationen omeprazol och amoxicillin visade sig inte ge motsvarande eradikeringsfrekvens i senare uppföljningar och vid mer utbredd användning i kliniken. I Läkemedelsverkets rekommendation från 1996 anges tre olika behandlingsalternativ, så kallade trippelterapi, för behandling av endoskopiverifierade och

H. pylori-positiva duodenal- och ventrikelsår [128]. Samtliga behandlingar innehåller en kombination av omeprazol och två antibiotika (två av följande rekommenderas: amoxicillin, klarithromycin, metronidazol). En kontinuerlig översyn av gällande indikationer och behandlingsalternativ görs av en arbetsgrupp underställd Svensk Gastroenterologisk Förening (SGF) och i dag rekommenderas även andra registrerade protonpumpshämmare i kombinationsbehandlingen. Följsamheten till behandlingsrekommendationerna är inte kända.

Problemområde

När *H. pylori*-infektionen väl accepterades som en avgörande faktor i ulcussjukdomens förlopp samlades erfarenheter av behandling från en mängd studier där olika behandlingskombinationer prövades. Studierna karaktäriserades av ett experimenterande med olika kombinationer av skilda farmakologiska substanser, små patientpopulationer, olika längd på behandlingen m m. Inte sällan har den primära frågeställningen varit eradikation av bakterien och inte ulcusläkning. Ett stort problem vid evaluering av kliniska behandlingsstudier vid *H. pylori* och ulcussjukdom är att blindningsförfarandet är bristfälligt eller saknas. Vismut färgar avföringen svart och gör blindningen praktiskt svår att genomföra. Vid kontroll av utläkning av infektionen ska den uppföljande kontrollen ske tidigast fyra veckor efter avslutad behandling. Tidigare kontroll ökar risken för falskt negativa svar.

Målsättningen med denna litteraturgenomgång är att utifrån strikta vetenskapliga kriterier utvärdera hur olika behandlingsalternativ vid *H. pylori* och ulcussjukdom påverkar sårhäkning och eradikeringsfrekvensen (sårhäkningsstudier). Vi har också gjort en utvärdering av effekten av *H. pylori*-behandling på ulcusrecidiv och blödningskomplikationer. Återinsjuknande i nytt ulcus (recidiv) och reblödningsfrekvensen har en central betydelse för inställningen till eradikationsbehandling i den praktiska vardagen och resultaten från olika studier har analyserats, även om de strikta kriterier som gällt för sårhäkningsstudierna inte alltid kunnat uppfyllas.

Metod

En Medlinesökning (april 1998) på RCT-studier avseende *H. pylori* (tidigare benämnd *Campylobacter pylori*) associerade duodenalsår och/eller ventrikelsår mellan åren 1980–1998 och en genomgång av nyligen publicerade större översiktsartiklar [42,74,81,114,153,160,196, 197] och kontroll av referenslistor mot Medlinesökningen genomfördes. Av 232 identifierade studier kunde 48 stycken som behandlade andra frågeställningar än ulcusläkning och *H. pylori*-eradikering uteslutas direkt.

Sårläkningsstudier

Följande kriterier sattes upp för att acceptera studier till den slutliga utvärderingen av sårläkningsstudier:

- Fler än 20 patienter i varje behandlingsarm, bortfallet fick inte överstiga 20 procent av ursprungligt antal inkluderade patienter.
- Patienter med verifierat ulcus duodeni eller ulcus ventriculi och verifierad aktuell *H. pylori*-infektion. Sårläkning kontrollerad med endoskopi och eradikationskontroll minst fyra veckor efter avslutad behandling. Vid inklusion och resultatredovisning ska data i förekommande fall klart redovisas separat för duodenal- och ventrikelulcus.
- Inga vismutbaserade behandlingskombinationer accepterades om fullgott blindningsförfarande saknades.
- Bruten randomisering vid resultatredovisning accepteras inte.

Återinsjuknande i ulcus

Kriterierna för studier som accepterades för analys av återinsjuknande av ulcus efter *H. pylori*-behandling var 1) RCT enligt ovan eller studier där 2) eradikering kontrollerats minst fyra veckor efter avslutad behandling, och 3) i vilka *H. pylori*-positiva aktiva sår inkluderats. Vidare skulle 4) resultatredovisningen ange andelen läkta sår som återkommer i relation till *H. pylori*-status och/eller till behandlingsarm. Dessutom skulle 5) uppföljningen ha skett minst 6 månader efter indexsårets (första såret) läkning. Det sjätte och sista kriteriet var att patienterna inte skulle ha behandling i uppföljningsperioden.

Återinsjuknande i blödande ulcus

För studier som redovisat resultat för reblödningsfrekvensen (återfall i ny ulcusblödning) gällde att de skulle ha publicerats i referee-granskade tidskrifter, att *H. pylori*-status kontrollerats på tillförlitligt sätt och att uppföljningstiden omfattade minst ett år.

Resultat

Allmän översikt

Samtliga resultat redovisas som ”intention-to-treat” (ITT) om annat inte anges. I en genomgång av samtliga behandlingsstudier identifierades 83 studier med sammanlagt 5 287 patienter där ett eller flera antibiotika kombinerats med syrahämmande läkemedel. Hos 76,5 procent (4 043 patienter) läkte *H. pylori*-infektionen ut under 7–14 dagars behandling (Tabell 1). Fjorton dagars kombinationsbehandling (46 studier) med syrahämmare (protonpumpshämmare) och ett antibiotika tog bort infektionen hos 1 573 av 2 466 patienter (63,8 procent). Klarithromycin (78 procent) gav bättre utläkning jämfört med amoxicillin (61 procent) i så kallade dualterapi. Sju dagars behandling med syrahämmande läkemedel och två antibiotika (32 studier) läkte infektionen hos 86,7 procent (2 470/2 881). Sju dagars kombinationsbehandling med syrahämmare, makrolid och metronidazol förefaller något mer effektivt (90 procent utläkning; 756/836 patienter). De hittills redovisade resultaten är sammanställda från såväl öppna som dubbel-blinda kontrollerade studier, utan minimikrav på antalet patienter per behandlingsarm samt utan närmare bortfallsanalys. Dessutom redovisas utläkning av *H. pylori*-infektionen utan hänsyn till ulcustyp. Ett av problemen i flera av dessa studier är att studiepopulationen inte är tillräckligt väl karaktäriserad med avseende på inklusionsdiagnos (en blandning av patienter med olika särtyper och *H. pylori* gastrit utan sår kan ingå i studien) varför generaliserbarheten av ovan redovisade resultat kan ifrågasättas.

Av 165 sår-läkningstudier som granskades inför den utförliga analysen exkluderades 150 studier (91 procent) (Tabell 2), då ett eller flera av kriterierna inte uppfylldes. Resultaten för de 15 studierna som accepterades för utvärdering av effekten av *H. pylori*-behandling på sår-läkningen och *H. pylori*-eradikation redovisas i Tabell 3 och 5. Ytterligare 19 studier

redovisas (se Tabell 4, 6 och 7) i utvärderingen av återinsjuknande i vanliga ulcus och blödande ulcus.

Läkning av duodenalulcus

Tretton av femton accepterade studier avsåg läkning av duodenalsår (se Tabell 3) med sammanlagt 2 042 patienter. Resultatredovisningen anger andelen läkta sår fyra veckor efter påbörjad behandling och en behandlingstid med antibiotika i tillägg till syrahämmande läkemedel som uppgår till 14 dagar om annat inte anges i texten.

Behandling med enbart antibiotika

En placebokontrollerad studie [116] redovisar 77 procent läkning av duodenalsår efter två veckors behandling med en kombination av tre olika antibiotika (metronidazol, amoxicillin, klarithromycin) utan syrahämmande läkemedel. Denna antibiotikakombination eradikerade *H. pylori* hos 52 procent av patienterna. Ulcusläkningen med placebo (två veckors behandling) uppgick till 31 procent efter fyra veckor och till 53 procent efter 12 veckor. Läkningen åstadkoms trots att endast ett fåtal patienter (8 procent) läkte ut *H. pylori*-infektionen i kontrollgruppen.

Behandling med syrahämmande läkemedel och ett antibiotika (dualterapi)

Kombination av omeprazol (40 mg x 1) och klarithromycin (500 mg x 2–3) läker 91–95 procent av duodenalsåren och eradikerar *H. pylori* hos 74–77 procent [125,143]. Omeprazol (20 mg x 2) och lansoprazol (30 mg x 1) läker såren lika effektivt (95 respektive 96 procent) i kombination med norfloxacin (400 mg x 2). *H. pylori* eradikeras dock endast i 64–77 procent med denna kombination [67]. Kombinationen av omeprazol/lansoprazol och amoxicillin uppvisar relativt god läkning av såren (77–98 procent). Utläkningen av infektionen varierar dock mellan 54–89 procent i tre placebokontrollerade studier. Omeprazol/lansoprazol i kombination med (antibiotika-) placebo läkte såren endast hos 65–88 procent av patienterna trots att dosen omeprazol i en av studierna uppgick till 40 mg x 3 [16]. I den enda placebokontrollerade studien som jämför dualterapi med omeprazol (40 mg x 1) och amoxicillin (500 mg x 2) med trippelterapi (omeprazol, amoxicillin, metronidazol) erhålls likvärdig läkning av såren (93–95 procent) men en skillnad i eradikation av *H. pylori* (37 procent för dualterapi; 78 procent för trippelterapi) [22].

Behandling med syrahämmare och två antibiotika (trippelterapi)

Hentschel's studie [70] visade att en H₂-receptorantagonist (ranitidin 300 mg x 1) i kombination med två antibiotika (amoxicillin och metronidazol i 12 dagar) läkte 95 procent av såren på sex veckor och eradikerade *H. pylori*-infektionen effektivt (89 procent). I en jämförande studie mellan lansoprazol (30 mg x 1) och ranitidin (300 mg x 1) erhöles en läkning av 90–95 procent av såren och 90 respektive 85 procent (ingen signifikant skillnad) eradikering om syrahämningen kombinerades med klarithromycin (250 mg x 2) och metronidazol (500 mg x 2) [117]. Oavsett om man använder två antibiotika (amoxicillin och metronidazol) eller motsvarande placebo i kombination med omeprazol (20 mg x 1) erhålls en mycket god läkning av duodenalsår [25]. Mellan 94–98 procent av såren läkte efter bara två veckors behandling trots att *H. pylori* endast försvann hos 1 procent i placebogruppen jämfört med 90 procent av patienterna som fick trippelterapi.

En i dag allmänt accepterad behandlingsregim är en veckas behandling med en kombination av en protonpumpshämmare och två antibiotika (två av följande: amoxicillin, klarithromycin, metronidazol) för utläkning av själva *H. pylori*-infektionen. Behövs en uppföljande behandling med syrahämmare för att läka såret? Det finns endast en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad studie där man undersökt om trippelbehandling under en vecka med omeprazol, klarithromycin samt metronidazol räcker för att läka sår eller om det också krävs efterföljande syrahämning (tre veckor) för effektiv sårhäkning. Efter fyra veckor var samtliga sår läkta oavsett om trippelbehandlingen följdes av behandling med omeprazol eller inte. Eradikationen av *H. pylori* påverkades inte av den efterföljande omeprazolbehandlingen [112]. Ytterligare en studie [123] (exkluderad från analys; vismutbaserad trippelterapi) stöder tanken att en veckas behandling är tillräckligt för att läka ut infektionen men även läka merparten av duodenalsåren inom fyra veckor.

Vismutbaserad behandling

Randomiserade och kontrollerade vismutbaserade studier exkluderades från vidare analys oftast pga otillräckligt blindningsförfarande. En rad studier har under senare år redovisat resultat av behandling med ett kombinationspreparat av ranitidin och vismutcitrat (RBC) givet till-

sammans med antibiotika. Trots vällovlig design har blindningsförfarandet varit undermåligt eller så har bortfallet av patienter i RBC-gruppen varit allt för stort i flertalet studier för att kunna accepteras. Bardhan och medarbetare [12] visade att RBC i kombination med klarithromycin läkte 89–93 procent av duodenalsåren (n=150) och läkte ut 71–83 procent av *H. pylori*-infektionen.

Återinsjuknande i duodenalulcus

Tretton studier inkluderades i analysen av återinsjuknande i duodenalsår 6–12 månader efter avslutad behandling och läkning av indexsåret. Fem av studierna har placebo istället för antibiotika i kontrollgruppen – tre av dessa har dualterapi [16,125,143] och två innehåller trippelbehandlingar [25,70]. I de placebokontrollerade studierna recidiverar duodenalsåren efter aktiv *H. pylori*-behandling hos 10 procent (41/416; spridning 6–13 procent) av patienterna och hos de placebo-behandlade patienterna hos 62 procent (255/414; 50–86 procent) under motsvarande 12 månaders period. Ingen skillnad förelåg i återfallfrekvens mellan dual- (10 procent; 29/282) och trippel- (9 procent; 12/134) behandlingarna. Tabell 4 redovisar resultaten för samtliga 13 studier och omfattar även vismutbehandling. Tolv månader efter läkning återkommer duodenalsåret hos 7,2 procent (78/559; 6–26 procent) av gruppen som erhållit behandling mot *H. pylori*. 61 procent (324/532; 46–86 procent) av patienterna i gruppen utan aktiv *H. pylori*-behandling fick återfall. Sextio procent (324/532; 40–100 procent) av patienterna som var *H. pylori*-positiva återinsjuknande jämfört med 3 procent (12/410; 0–6,3 procent) av patienter där man lyckats läka ut *H. pylori*-infektionen i samband med behandlingen av indexsåret.

Läkning och recidiv av ventrikelulcus

Det finns endast två ventrikelulcusstudier som uppfyller de kvalitetskriterier som ställts upp för läknings- respektive eradikationsbehandling (Tabell 5). I dessa två studier har man använt sig av kombinationen omeprazol (40 mg x 1–2) och amoxicillin (750–1 000 mg x 2) för *H. pylori*-eradikering. I den ena studien följdes eradikationsbehandlingen upp med fyra veckors syrahämmande behandling med ranitidin [101] och i den andra med sex veckors omeprazolbehandling [10]. Den sistnämnda studien var placebokontrollerad. Efter sex till åtta veckor var mellan 76–83

procent av magsåren läkta – andelen läkta sår var jämförbar med resultat från tidigare studier med enbart syrahämmande läkemedel. I Labenz studie [102] erhöles en *H. pylori*-eradikation hos cirka 85 procent av patienterna och inget recidiv uppkom efter cirka 6 månaders uppföljning. I Axon:s studie [10] var eradikationsfrekvensen 48 procent hos motsvarande aktiva behandlingsgrupp och recidiv av magsåren uppkom hos cirka 1/5 (22 procent). Endast 5 procent av patienterna i den placebo-kontrollerade gruppen blev fria från *H. pylori* och hälften recidiverade under ett års uppföljning. En sammanställning av såväl öppna som blindade studier som rapporterat återinsjuknande i ventrikelulcus efter initial behandling visas i Tabell 6. 6,5 procent (26/169) av patienterna som erhållit aktiv *H. pylori*-behandling återinsjuknade inom ett år jämfört med 47 procent (110/232) av de som inte erhållit behandling mot *H. pylori*. Resultaten från Seppäläs och medarbetares studie [174] har exkluderats från analysen eftersom den aktiva behandlingen bestod av kolloidalt vismutsulciträt i kombination med ett antibiotika – en kombination som inte är accepterad som effektiv *H. pylori*-behandling. Hos 163/257 (63 procent) av *H. pylori*-positiva patienter återkom ett nytt ventrikelulcus inom ett år. Endast 5,6 procent av de *H. pylori*-negativa patienterna fick återfall.

Effekten av *H. pylori*-behandling på blödningskomplikationer

Inga av studierna fyller kraven att vara randomiserade, kontrollerade och blindade (Tabell 7). Det finns i dag sex publicerade öppna studier som följt patienter med blödande peptiska sår [65,85,106,129,167,171] under 12–48 månader. Sammantaget antyder dessa studier att risken för återfall i nytt sår inom ett år är stor samt att risken för reblödning reduceras betydligt om patienter med blödande sår ges behandling mot *H. pylori*. Återfall i nytt sår inom ett år hos denna patientkategori är i genomsnitt 9 procent (13/146) om *H. pylori*-behandling ges jämfört med 39 procent (36/92) om enbart syrahämning ges för att läka såret (4 studier). Det finns bara en studie [171] som jämför *H. pylori*-behandling i samband med läkning med traditionell långtidsbehandling med syrahämmare i 12 månader. Två av ättiofyra (2 procent) av patienterna fick förnyad blödning inom ett år i gruppen som fick behandling mot *H. pylori* initialt och 5/41 (12 procent) i gruppen som fick långtidsbehandling.

Diskussion

Trots att det sedan slutet av 1980-talet publicerats ett stort antal studier som på olika sätt belyser den farmakologiska behandlingen av *H. pylori* och ulcussjukdom är det svårt att utifrån dessa studier ge handfasta och entydiga behandlingsrekommendationer. Vid sår i magsäcken måste undersökaren alltid överväga en annan möjlig genes, exempelvis NSAID/ASA medicinering eller malignitet. Även duodenalulcus kan orsakas av NSAID eller uppstå som ett resultat av kraftig överproduktion av saltsyra. Det sistnämnda kan inträffa vid ovanliga former av en hormonproducerande tumör, gastrinom (Zollinger-Ellisons syndrom). Studier från USA antyder också att man i USA i upp till 20 procent av duodenalsåren har en annan genes än *H. pylori* [115]. Med sjunkande incidens av *H. pylori*-infektion i yngre åldersgrupper i Västvärlden och med en lyckad behandling av *H. pylori*-infektionen hos allt fler patienter med ulcussjukdom kommer vi med tiden att få en ökad andel av sår i magsäcken och tolvfingertarmen som inte är associerade till *H. pylori*.

I dag är vi dock fokuserade på att behandla *H. pylori*-infektionen hos patienter med ulcussjukdom som i ett led att ändra sjukdomens naturlförlopp och minska risken för komplikationer. Om det *H. pylori*-positiva indexsåret behandlas och *H. pylori* eradikeras återinsjuknar endast 6–7 procent i ett nytt sår inom ett år. Om behandling inte ges mot *H. pylori* får cirka 60–75 procent av patienterna återfall under motsvarande tidsperiod. Andelen återfall baseras i denna genomgång på resultat från vetenskapligt mindre stringenta studier. Underlaget för att fastställa hur *H. pylori*-infektionen påverkar återinsjuknande i ventrikelulcussjukdomen är ännu sämre än för duodenalulcus. Vår analys överrensstämmer dock med en nyligen publicerad reviewartikel [74] i ämnet. Det kan slås fast att en eradikation av bakterien drastiskt minskar och i vissa fall eliminerar risken för återfall i ulcussjukdomen.

Det finns i dag inte tillräckligt vetenskapligt invändningsfria studier för att ge ett säkert svar i vilken utsträckning risken för reblödning påverkas efter eradikering av *H. pylori*. Ett antal studier antyder att risken för att råka ut för en ny blödning från ett ulcus är mycket liten om *H. pylori*-infektionen kan botas.

Perforation är en annan komplikation till ulcussjukdomen. *H. pylori*-infektion förefaller dock inte öka risken för att råka ut för denna komplikation [166].

Vilken är den mest optimala behandlingen av *H. pylori*-associerad ulcussjukdom? Här kan en del slutsatser dras från välgjorda duodenalulcusstudier. Välgjorda studier avseende behandling av ventrikelulcus är dock få och kan fortfarande inte användas för att ge vägledning till val av mest optimala behandlingsstrategin.

Själva läkningsprocessen av ett aktivt duodenalulcus förefaller inte påverkas av behandlingen mot *H. pylori*. Graden av syrahämning synes vara mer avgörande för läkningstiden än för eradikationsfrekvensen. Det finns dock resultat i en del kliniska studier och mer experimentella data som även talar för att långa perioder med högt pH i magsäcken även ökar sannolikheten för att bli av med infektionen [16,68,113,135,177]. Eradikationsfrekvensen påverkas av antalet antibiotika som kombineras med syrahämmande behandling. Två antibiotika (amoxicillin, klarithromycin, metronidazol) i kombination med en protonpumpshämmare (omeprazol eller lansoprazol) eller med H₂-receptorantagonisten ranitidin ger i regel en närmare 90 procentig utläkning av *H. pylori*-infektionen i kontrollerade studier. När ett antibiotikum (amoxicillin eller klarithromycin) kombineras med protonpumpshämmare ligger eradikationsfrekvensen mellan 55–80 procent. Behandlingen ska pågå i minst en vecka och syrahämmande behandling förefaller därefter inte vara nödvändig.

Utläkningsfrekvensen med dualterapi är i regel lägre än för trippelterapi. I mitten av 1990-talet rekommenderades omeprazol i kombination med amoxicillin för behandling av *H. pylori*-infektion vid ulcussjukdom i Sverige [35]. Resultaten från kliniska prövningar visade vid den tiden en utläkningsfrekvens runt 80 procent. När behandlingskombinationen fick en mer utbredd användning utanför de kliniska prövningarna visade sig att effekten på *H. pylori*-infektionen endast var cirka 50 procent, dvs lägre än de som observerades i studierna. Följsamheten till givna ordinationer (compliance) är av avgörande betydelse för behandlingseffekten. De kontrollerade betingelserna som erbjuds under kliniska prövningar är oftast optimala men kan variera. Olikheterna bidrar säkert även till diskrepansen mellan resultat från välkontrollerade kliniska prövningar

och de som hämtats från en mer vardaglig sjukvårdsmiljö. Resistensutvecklingsproblematiken bidrar även till försämrad effekt. Dessutom förekommer skillnader i utläkningsfrekvensen beroende på i vilket land prövningen utförts. I Tyskland (cirka 80 procent) gav kombinationbehandlingen med omeprazol och amoxicillin generellt högre utläkning än i USA (cirka 50 procent). Förklaringen till denna skillnad är fortfarande inte klarlagd. Än så länge saknas större erfarenheter av effekterna av den allt mer utbredda användningen av kombinationen syrahämmare och två antibiotika i den kliniska vardagen. Det är inte alltför djärvt att spekulera i att behandlingseffekterna av denna kombination kan komma att visa sig vara något sämre än de redovisade i kliniska prövningar.

Eftersom 90–100 procent av duodenalsåren läker och eradikationsfrekvensen är cirka 90 procent efter behandling med rekommenderade kombinationsbehandlingar behöver patienter med okomplicerade duodenalsår inte följas upp med endoskopisk kontroll eller kontroll av *H. pylori*-status efter avslutad behandling. I regel räcker det med att patienten hör av sig om besvären återkommer eller med en uppföljande klinisk kontroll. I klinisk praxis har ventrikelsår följts med endoskopiska kontroller och biopsier tills de läkt ut. Anledningen till denna praxis är att det finns maligniteter eller tidiga cancrar som kan förväxlas med peptiska sår. Trots att det vetenskapliga underlaget för att regelmässigt följa upp alla ventrikelsår med endoskopikontroller kan ifrågasättas sker en sådan uppföljning och kontroll av *H. pylori*-status efter behandling på de flesta endoskopienheterna i Sverige. En sådan uppföljning rekommenderas även av SFG (Svensk Förening för Gastroenterologi).

Vilken behandling bör man använda om *H. pylori*-behandlingen misslyckas och patienten får ett nytt sår? I klinisk praxis används i dag huvudsakligen två strategier. Antingen väljer man att upprepa den ursprungliga behandlingssammansättningen eller så remitteras patienten till gastroskopi och provtagning från magslemhinnan för *H. pylori*-odling och resistensbestämning. Utfallet av resistensbestämningen styr därefter behandlingen. Ett vetenskapligt underlag för att rekommendera en specifik strategi vid behandlingssvikt saknas i dag.

Sammanfattning

Såvida *Helicobacter pylori*-infektionen kan botas påverkas ulcussjukdomens naturlförlopp och risken för återfall är mycket liten. Dessutom förefaller då risken för förnyad blödning vara mycket låg ett år efter det första året efter ulcusblödningen. Optimal behandling av *Helicobacter pylori*-infektionen i dag hos patienter med duodenalsår är en veckas behandling med en kombination av ett syrahämmande medel och två olika antibiotika. Sannolikt räcker det med endast en veckas behandling för att åstadkomma en acceptabel sårhäkning men fortfarande är det vetenskapliga underlaget för ett sådant beslut bristfälligt. Behandlingen av okomplicerade duodenalsår behöver inte följas upp med kontroll av utläkning av *Helicobacter pylori* eller av själva sårhäkningen. Patienter med ventrikelsår bör behandlas med kombinationen av en syrahämmare och två olika antibiotika i en vecka om *Helicobacter pylori*-infektion föreligger. *Helicobacter pylori*-behandlingen bör följas upp med syrahämmande behandling tills det konstaterats att såret är läkt. I klinisk praxis följs ventrikelsåren till läkning med gastroskopi. Annan genes till ulcus än *Helicobacter pylori* bör beaktas framför allt vid ventrikelsår, såsom NSAID och malignitet.

Tabell 1 Sammanställning av 83 behandlingsstudier där syrahämmare i kombination med ett eller två antibiotika använts för att behandla *H. pylori*-infektionen hos ulcuspatienter¹.

Behandling	Behandlingstid (dagar)	Antal studier	Antal pat. med utläkt <i>H. pylori</i> -infektion	Totalantal patienter	Utläkning av <i>H. pylori</i> -infektion %
Syrahäm + ett antibiotikum	7-14	46	1 573	2 466	64
- syrahäm + amoxi	14	30	1 129	1 864	61
- syrahäm + klaritromycin	14	8	275	351	78
Syrahäm + två antibiotika	7-14	37	2 470	2 881	86
- syrahäm + amox + makrolid	7	6	495	533	86
- syrahäm + amox + metro	7	5	357	509	70
	10-14	9	591	670	88
- syrahäm + makrolid + met	7	12	756	836	90
Samtliga	7-14	83	4 043	5 287	77

¹ peptiska sår, dvs studier med såväl patienter med ulcus duodeni som ulcus ventriculi ingår i materialet. Förkortningar, se slutet av Tabell 7.

Tabell 2 Anledning till exklusion av studier i analys av olika behandlingar för läkning av ulcus.

Författare (år)	Ref. nr	Otillräckligt pat antal (<25 pat/beh arm)	Patientsammansättning oklar eller ej relevant
Forné (1998)	56		
Axon (1997)	9		
Carpintero (1997)	37		
Caselli (1997)	38		X
Cottrill (1997)	50	X	
Fleischmann (1997)	53		
Kayser (1997)	90	X	
Kung (1997)	94		X
Labenz (1997)	113		X
Lerang (1997)	118		X
Lerang (1997)	119		X
Misiewicz (1997)	138		X
Pieramico (1997)	157		
Popiela (1997)	162	X	
Pounder (1997)	163	X	
Spinzi (1997)	181		X
Svoboda (1997)	186		
Tan (1997)	187		X
Avsar (1996)	8	X	
Bayerdörffer (1996)	17		
Bertoni (1996)	23		X
Cammarota (1996)	36		X
de Boer (1996)	28		X
de Boer (1996)	29		X
Figuroa (1996)	52		
Goh (1996)	61	X	
Harris (1996)	69		X
Jaup (1996)	87		X
Lind (1996)	120		X
Misiewicz (1996)	137		X
Moreno (1996)	139		X
Parente (1996)	146		
Park (1996)	149		X
Peterson (1996)	155		
Shirotani (1996)	175	X	
Shiroyama (1996)	176		
Spadaccini (1996)	180		
Sung (1996)	185		
Tefera (1996)	189		X
Thijs (1996)	190		X
Adamek (1995)	4	X	X
Archimandritis (1995)	6		X

Blindning saknas	Behandling med vismut	Eradikationskontroll < 4v	Ej engelsk artikel	Övriga
X	X			Stort bortfall, erad oklar
X	X			
X	X			Symtom/Hp erad
X			X	
X				Enbart Hp erad
	X			Aktiva+ inaktiva ulcus
	X			Hp erad sidoeffekter
				Enbart Hp erad
X				
				31% bortfall
X				
X	X			
X	X			
X	X			Vismut ingår
	X			Vismut ingår
	X			Dyspepsi
X	X			Blandad diagnosgr
	X			
X				Stat metod
				Blandad diagnosgr
				Blandad diagnosgr
				Ej läkning
				Blandad diagnosgr
X	X			Vismut ingår
X	X			Bruten rand
	X			
X				Ej sårläkn
X				0 placebogrupp
	X			Singleblind
				Ej läkning
X	X			
X				GU, DU dysp blandat
X	X			

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2 forts

Försteförfattare (år)	Ref. nr	Otillräckligt pat antal (<25 pat/beh arm)	Patientsammansättning oklar eller ej relevant
Bardhan (1995)	11		
Borody (1995)	33		
Chen (1995)	41	X	
de Boer (1995)	26		
de Boer (1995)	27		X
Dettmer (1995)	51		
Forné (1995)	55		
Frotz (1995)	57		
Fujino (1995)	58	X	
blandat			
Hoffenberg (1995)	73		
Jablonska (1995)	84	X	
Jaup (1995)	86		X
Katoh (1995)	89		X
Kohli (1995)	93	X	X
Labenz (1995)	107		
Labenz (1995)	108	X	X
Labenz (1995)	109		
Labenz (1995)	110		X
Labenz (1995)	111	X	
Louw (1995)	127		X
Marzio (1995)	133		
Miehlke (1995)	136		
O'Connor (1995)	142		X
Phull (1995)	156	X	
Pinero (1995)	159		
Saberi-Firoozi (1995)	170		
Schütze (1995)	172	X	X
Sobhani (1995)	178		X
Sung (1995)	184		
Xia (1995)	199	X	
Yamamoto (1995)	200	X	X
Adamek (1994)	2	X	X
Adamek (1994)	3	X	X
Al-Assi (1994)	5		X
Atherton (1994)	7		X
Bazzoli (1994)	18		X
Boyd (1994)	34	X	
Forbes (1994)	54		
Goh (1994)	60	X	X
Graham (1994)	66		

Blindning saknas	Behandling med vismut	Eradikationskontroll < 4v	Ej engelsk artikel	Övriga
X	X			Ran+vismut komb tabl
X	X			Blandat dysp+ulcus
				Hp erad enb
X	X			Enbart Hp erad.
X	X			Endast Hp erad.
X				Stort bortfall
			X	
X	X		X	
				GU + DU
			X	
X	X			Ulcus + Dysp blandat
X				Blandad Gu + DU
				GU + DU blandat
			X	
				GU + DU blandat
X				DU + dysp blandat
X	X			
X		X		Återfall
				Ej erad av Hp
X	X			GU, DU bland, 0 kont.
X	X			
			X	
X	X			Ingen jmf gr.
X				Odl. Endast i subgrupp
X	X			
				GU + DU blandat
X				Ej läkning
X				Ej rand
X				
				Ej rand
X				Återfallsstudie
X				
X				Blödningar

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2 forts

Försteförfattare (år)	Ref. nr	Otillräckligt pat antal (<25 pat/beh arm)	Patientsammansättning oklar eller ej relevant
Hosking (1994)	76		
Iser (1994)	83		
Kim (1994)	91	X	
Kodama (1994)	92		X
Labenz (1994)	102		
Labenz (1994)	105		
Logan (1994)	123		
Logan (1994)	124		X
Neri (1994)	141	X	X
Park (1994)	148		X
Pedrazzoli (1994)	152	X	
Powell (1994)	164		X
Rune (1994)	169		X
Sung (1994)	182		X
Tucci (1994)	193	X	X
Bayerdörffer (1993)	15		
Bell (1993)	21		X
Collins (1993)	49	X	
Huang (1993)	79	X	
Labenz (1993)	99		X
Labenz (1993)	100	X	
Pallone (1993)	145	X	
Park (1993)	147		X
Peterson (1993)	154	X	X
Rune (1993)	168		X
Tucci (1993)	192		X
Unge, Ekström (1993)	194		
Adamek (1992)	1	X	
Bell (1992)	20		X
Bayerdörffer (1992)	14		
Borody (1992)	31		X
Borody (1992)	32		X
Coelho (1992)	46		
Graham (1992)	63		
Graham (1992)	64		
Hosking (1992)	75		
Labentz (1992)	96		X
Labentz (1992)	98		X
Logan (1992)	122		X
Patchett (1992)	150	X	X
Patchett (1992)	151		
Pinero (1992)	158	X	

Blindning saknas	Behandling med vismut	Eradikationskontroll < 4v	Ej engelsk artikel	Övriga
	X			
X	X			
X	X			Bruten rand
X				
X	X			Bruten rand PP analys
X	X			X
X	X			X
				Inga erad Inga läkn
X				
			X	Ej rand Ej erad Hp
X	X			
X	X			
X	X			X
X	X			PP analys
X	X			
X	X			Attrition analys oklar Gastrin data
				Testar annan hypotes
X	X			
				Bortfallsanalys dålig, ej org arb
X				
X	X			
X				Rökning och återfall
X	X			
X	X			Ej beh-återfall Ome dos ej känd
X			X	
X			X	
X	X			Återfall
X	X			
			X	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2 forts

Försteförfattare (år)	Ref. nr	Otillräckligt pat antal (<25 pat/beh arm)	Patientsammansättning oklar eller ej relevant
Seppälä (1992)	173		X
Wagner (1992)	198	X	
Bell (1991)	19	X	X
Catalano (1991)	39	X	
Coelho (1991)	45		
Hui (1991)	80		X
Labenz (1991)	95	X	X
Logan (1991)	121		X
Morris (1991)	140	X	
Topfmeier (1991)	191	X	
Coghlan (1990)	48		
George (1990)	59		
Hu (1990)	78		
Isakov (1990)	82		
O'Riordan (1990)	144	X	
Tatsuta (1990)	188	X	
Yeung (1990)	201	X	
Borody (1989)	30		X
Celinska-Cedro (1989)	40	X	
Coelho (1989)	44	X	
Goodwin (1988)	62	X	
Hirschl (1988)	72	X	
Marshall (1988)	132		
Bayerdörffer (1987)	13		
Coghlan (1987)	47		
Hirschl (1987)	71	X	X

Blindning saknas	Behandling med vismut	Eradikationskontroll < 4v	Ej engelsk artikel	Övriga
X	X			Bruten rand
X	X			Resistenta sår
X	X			
		X		
			X	
				Gastritstudie
X			X	
X	X			Bruten rand
X	X			Återfallsstudie
X	X	X		
X	X		X	
X	X		X	Ej rand
X		X		
X	X			Barn
X	X			Återfall DU
		X		Barn, CLO diagnos
	X			
X	X	X		Återfall
X	X	X	X	
	X			Återfall
X		X	X	

Tabell 3 *Ulcus duodeni, läkning och H. pylori-eradikering med olika behandlingsregimer.*

Försteförfattare (år)	Ref. nr	N¹	Behandling (n)²
Hentschel (1993)	70	104	Ran 300x1+amox750x3+met500x3 (52) Ran 300x1+placebo+placebox2 (52)
Unge (1993)	195	233	Ome 40x1+amox750x2 (157) Ome 40x1+placebox2 (76)
Bayerdörffer (1995)	16	270	Ome 40x3+amox750x3+ome20x1 (123) Ome 40x3+placebox3+ome20x1 (125)
Logan (1995)	125	154	Ome 40x1+kla500x2+ome40x1 (74) Ome 40x1+placebox2+ome40x1 (80)
Bell (1995)	22	119	Ome 40x1+amox500x2+met400x2+ome20x1 (60) Ome 40x1+amox500x2+placebox2+ome20x1 (59)
Harford (1996)	68	262	Lanzo 30x2+amox1x3 (62) Lanzo 30x3+amox1x3 (64) Lanzo 30x3 (60) Amo 1x3 (60)
Bianchi-Porro (1996)	25	172	Ome 20x1+amox1x3+metx1 (86) Ome 20x1xplacebo+placebo (86)
O'Morain (1996)	143	208	Ome 40x1+kla500x3+ome20x1 (87) Ome 40x1+placebo+ome20x1 (88)
Pommerien (1996)	161	231	Ome 20x1+amox1gx2 (72) Ome 20x1+amox1gx2 (72) Ome 20x1+amox1gx2 (74)
Labenz (1997)	112	59	OCM+ome20x1 (29) OCM+placebo (23)
Lam (1997)	116	100	Met300x4+amox4+kla250x4 (48) Placebo (49)
Lazzaroni (1997)	117	80	Lan30x1+cla250x2+met500x2 (40) Ran300x1+cla250x2+met500x2 (40)
Gupta (1997)	67	50	Ome20x2+norfl400x2 (22) Lan30x1+placebox1+norfl400x1 (26)

¹ totalt antal inkluderade pat; ² antal pat i varje behandlingsarm
Förkortningar, se slutet av Tabell 7.

Beh. längd (veckor)	Ulcusläkning (%)		H. pylori-eradikering (%)		Kommentar
	ITT	PP	ITT	PP	
6v+12d	95		89		
6v+12d	75		2		
4v+2v		82	54	57	
4v+2v		65	4	5	
2v+4v	95	98	89	91	
2v+4v	88	93	0	0	
2v+2v	71/91 71/90	100 77/97	77 1	83 1	ulcus läkn 2v/4v
2v+2v	95 93	98 100	78 37	92 46	
2v	65	83		57	4-6
2v	62	77		67	
2v	61	67		0	
2v	60	65		0	
2v		98		90	
2v		94		1,4	
2v+2v		99		74	
2v+2v		95		1	
2v	47		85		
2v	52		82		
2v	69		93		
1v+3v	91/100	95/100	96	95	2v/4v
1v+3v	76/100	75/100	97	95	
2v	77/83/83	93/100/100	52	63	4v/8v/12v
2v	31/51/53	37/61/63	8	10	
4-8v+2v	95/95		90		4v/8v
4-8v+2v	90/97		85		
2v		95		64	
2v		96		77	

Tabell 4 *Ulcus duodeni, återfallsfrekvens med olika behandlingsregimer.*

Försteförfattare (år)	Ref. nr	Behandling	Uppföljningstid (veckor)	
			Erad	Återfall
Rauws (1990)	165	CBS ¹	4	52
		CBS+amox+met ¹	4	52
Louw (1992)	126	Ome+sukrl+met+tetr ¹	4	52
		Ome+vismut+met+tetr ¹	4	52
Labenz (1992b)	97	Ome+amox ¹	5	52
Hentschel (1993)	70	Ran+placebo+placebo	4	52
		Ran+amox+met	4	52
Bianchi-Porro (1993)	24	Sukrl ¹	4	52
		CBS+amox+tin ¹	4	52
McCarthy (1993)	134	Ome+tetr+met ¹	4	52
Mantzaris (1993)	131	CBS ¹	12	52
		CBS+tetr+met ¹	12	52
Mannes (1993)	130	Ran ¹	4	52
		BSS ¹	4	52
		BSS+amox ¹	4	52
Labentz (1994)	104	Ome+amox ¹	4	52
		BSS+met+tetr+ran ¹	4	52
Logan (1995)	125	Ome+kla	4	52
		Ome+placebo	4	52
Bayerdörffer (1995)	16	Ome+amox	4	52
		Ome+placebo	4	52
Bianchi-Porro (1996)	25	Ome+placebo+placebo	4	52
		Ome+amox+met	4	52
O'Morain (1996)	143	Ome+kla	4-6	26
		Ome+placebo	4-6	26

¹=öppen studie

Förkortningar, se slutet av Tabell 7.

Antal patienter	Återfall av ulcus/ behandlingsarm %		Återfall av ulcus/Hp status			
			Hp+	%	Hp-	%
21	16/21	76	17/21	81	0/17	0
17	1/17	6				
17	4/17	24	8/14	85	1/46	2
18	5/18	28				
34	11/34	32	10/14	71	0/13	0
49	42/49	86	45/53	85	1/46	2
50	4/50	8				
15			10/10	100	0/13	0
17						
35	9/35	26	8/14	57	1/21	5
8	2/8	25	4/10	40	0/13	0
18	2/15	13				
45	31/45	68				
44	20/44	46		42		4
47	7/47	15				
19	3/19	16	6/7	86	0/8	0
19	3/19	16				
70	4/70	6				
78	60/78	77				
134	17/134	13	64/132	48	2/119	2
125	60/125	48				
80	52/80	65	56/73	77	4/63	6
84	8/84	9,5				
78	8/78	50	46/107	43	3/51	6
82	41/82	10				

Tabell 5 *Ulcus ventriculi, läkning och H. pylori eradikering med olika behandlingsregimer.*

Försteförfattare (år)	Ref. nr	N ¹	Behandling (n) ²
Labenz (1994a)	101	70	Ome20x2+amo1gx2/ran300x1 (35) Ome40x2+amo1gx2/ran300x1 (35)
Axon (1997b)	10	172	Ome40x1+amo750x2 Ome40x1+placebox2

¹ totalt antal inkluderade pat, ² antal pat i varje behandlingsarm

Förkortningar, se slutet av Tabell 7.

Tabell 6 *Ulcus ventriculi, återfallseffektivitet med olika behandlingsregimer.*

Försteförfattare (år)	Ref. nr	Behandling	Uppföljningstid (veckor)	
			Erad	Återfall
Labenz (1992b)	97	Ome+amox ¹	5	52
Labentz (1994c)	103	Ome/ab ¹	4	52
Karita (1994)	88	Ome/placebo+amox+met ¹	4	52
Labenz (1994a)	101	Ome+amox/ran ¹	4	26
		Ome+amox/ran ¹	4	26
Seppälä (1995)	174	CBS+met ¹	>4	52
		CBS+placebo ¹	>4	52
		Ran ¹	>4	52
Sung (1995)	183	BSS+tetr+met ¹	4	52
		Ome ¹	4	52
Axon (1997b)	10	Ome40x1+amo750x2	4	52
		Ome40x1+placebox2	4	52

¹=öppen studie

Förkortningar, se slutet av Tabell 7.

Beh. längd (veckor)	Ulculäkning (%)		H. pylori-eradikering (%)		Kommentar
	ITT	PP	ITT	PP	
2/4		82/94	87	91	6v/10v
2/4		76/91	85	80	
8+2	77	93	48	52	
8+2	69	83	5	6	

Antal patienter	Återfall av ulcus/ behandlingsarm		Återfall av ulcus/Hp status			
		%	Hp+	%	Hp-	%
15	5/15	33	4/5	80	1/10	10
50			10/18	55	2/32	6
30	3/30	10	3/4	75	0/26	0
34	0/34	0				
33	0/33	0				
68	28/68	41				
69	33/64	52	105/173	61	5/87	6
73	49/73	67				
22	1/22	5	11/11	100	2/34	6
23	12/23	52				
35	17/35	49	30/63	48	3/44	7
72	16/72	22				

Tabell 7 Effekten av *H. pylori*-eradikering på återinsjuknande i ulcussjukdomen och reblödning hos patient med blödande ulcus.

Försteförfattare (år)	Ref. nr	Behandling	Sårtyp
Graham (1993)	65	Ran Ran+BSS+met+tetr	PUD
Labenz & Börsch (1994f)	106	Ome+amox/cipro/BBS+met+tetr+ran	PUD
Rokkas (1995)	167	Ome+amox Ome	DU
Jaspersen (1995)	85	Ome+amox Ome	DU
Santander (1996) ¹	171	Ome+amox/Ome+klar/CBS+amox+tetr Ome/ran-underhållsbehandling 12 mån	PUD
Macri (1998)	129	Ome+CBS+met+amox	DU

(P) *H. pylori*-positiva; (N) *H. pylori*-negativa.

¹ Santander C et al, 1995 jmför korttidseradikationsbehandling med konventionell långtidsbehandling med syrahämmare under 12 månader.

Förkortningar för kapitel 1–7 (i bokstavsordning):

Amox=amoxicillin

BSS=vismut subsalicylat

CBS=kolloidalt vismut subcitrat

Cipro=ciproxin

ITT=Intention to treat

Kla=klaritromycin

Met=metronida zol

Ome=omeprazol

PP=per protokoll

Ran=ranitidin

Tetr=tetracyclin

Totalt antal patienter	Uppföljningstid (mån)	Återfall av ulcus		Reblödning	
			%		%
14	12	6/14	43	4/14	29
17	12	3/17	18	0/17	0
66	17 (6–33)	1/42 (N) 15/24 (P)	2 63	0/42 (N) 4/24 (P)	0 38
16	12	1/16	6	0/16	0
15	12	8/15	53	5/15	33
29	12	3/29	10	0/29	0
22	12	9/22	41	6/22	27
84	12	6/84	7	2/84	2
41	12	13/41	52	5/41	12
32	48			0/21 (N) 9/11 (P)	0 82

Referenser

1. Adamek RJ, Wegener M, Birkholz S, Opferkuch W, Rühl GH, Ricken D. Modifizierte kombinierte Omeprazol/Amoxicillin-Therapie zur Helicobacter PyloriEradikation: eine Pilotstudie. *Leber Magen Darm* 1992;6:222-24.
2. Adamek RJ, Freitag M, Opferkuch W, Rühl GH, Wegener M. Intravenous omeprazole/amoxicillin and omeprazole pretreatment in Helicobacter pylori-positive acute peptic ulcer bleeding. A pilot study. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:880-83.
3. Adamek RJ, Wegener M, Labenz J, Freitag M, Opferkuch W, Rühl GH. Medium-Term results of oral intravenous omeprazole/amoxicillin Helicobacter pylori eradication therapy. *Am J Gastroenterol* 1994;89:39-42.
4. Adamek RJ, Szymanski C, Pfaffenbach B, Opferkuch W, Ricken D, Wegener M. Modified short-term triple therapy with pantoprazole, clarithromycin, and metronidazole for cure of Helicobacter pylori infection. *Med Wochenschr* 1995;120:358-60.
5. Al-Assi MT, Genta RM, Karttunen TJ, Graham DY. Clarithromycin-amoxicillin therapy for Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:453-56.
6. Archimandritis A, Balatsos V, Delis V, Mentis A, Kastanas K, Scandalis N. Triple therapy eradicated Helicobacter pylori equally in patients pretreated with omeprazole or ranitidine: A 12-Month Follow-up. *J Clin Gastroenterol* 1995;20(1):12-16.
7. Atherton JC, Hudson N, Kirk GE, Hawkey CK, Spiller RC. Amoxicillin capsules with omeprazole for the eradication of Helicobacter pylori. Assessment of the importance of antibiotic dose timing in relation to meals. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:495-98.
8. Avsar E, Kalayci C, Tözün N, Lawrence R, Kiziltas S, Gültekin O, Ulusoy NB. Refractory duodenal ulcer healing and relapse: comparison of omeprazole with Helicobacter pylori eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:449-52.
9. Axon ATR, Ireland A, Smith MJ, Roopram PD. Ranitidine bismuth citrate and clarithromycin twice daily in the eradication of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:81-87.
10. Axon ATR, O'Morain CA, Bardhan KD, Crowe JP, Beattie AD, Thompson RPH et al. Randomised double-blind controlled study of recurrence of gastric ulcer after treatment for eradication of Helicobacter pylori infection. *BMJ* 1997;314: 565-68.
11. Bardhan KD, Dekkers CPM, Lam SK, Nowak A, Schaffalitzky de Muckadell OB, Schutze K et al. GR122311X (ranitidine bismuth citrate), a new drug for the treatment of duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:497-506.
12. Bardhan KD, Dallaire C, Eisold H, Duggan AE. Ranitidine bismuth citrate with clarithromycin for the treatment of duodenal ulcer. *Gut* 1997;41:181-86.
13. Bayerdörffer E, Kasper G, Pirlet Th, Sommer A, Ottenjann R. Ofloxacin in der Therapie Campylobacter pylori-positiver Ulcera duodeni. *Med Wochenschrift* 1987; 112:1407-11.

14. Bayerdörffer E, Mannes GA, Sommer A, Höchter W, Weingart J, Hatz R et al. High dose omeprazole treatment combined with amoxicillin eradicates *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992;4: 697-702.
15. Bayerdörffer E, Mannes GA, Sommer A, Höchter W, Weingart J, Hatz R et al. Long-term follow-up after eradication of *Helicobacter pylori* with a combination of omeprazole and amoxycillin. *Scand J Gastroenterol* 1993;28 Suppl 196:19-25.
16. Bayerdörffer E, Miehlke S, Mannes GA, Sommer A, Höchter W, Weingart J et al. Double-blind trial of omeprazole and amoxicillin to cure *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1995; 08:1412-17.
17. Bayerdörffer E, Miehlke S, Lehn N, Mannes GA, Höchter W, Weingart J et al. Cure of gastric ulcer disease after cure of *Helicobacter pylori* infection – German gastric ulcer study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:343-49.
18. Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S, Pozzato P, Alampi G, Simoni P et al. Short-term low-dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:773-77.
19. Bell GD, Powell K, Weil J, BurrIDGE SM, Morden A, Harrison G et al. Experience with omeprazole in combination with either amoxycillin or colloidal bismuth subcitrate in patients with metronidazole-resistant *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991;3:923-26.
20. Bell GD, Powell KU, BurrIDGE SM, Spencer G, Bolton G, Purser K et al. Short report: omeprazole plus antibiotic combinations for the eradication of metronidazole-resistant *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6: 751-58.
21. Bell GD, Powell KU, BurrIDGE SM, Bowden AN, Rameh B, Bolton G et al. *Helicobacter pylori* eradication: efficacy and side effect profile of a combination of omeprazole, amoxycillin and metronidazole compared with four alternative regimens. *Quarter J Med* 1993;86:743-50.
22. Bell GD, Bate CM, Axon ATR, Tildesley G, Kerr GD, Green JRB et al. Addition of metronidazole to omeprazole/amoxycillin dual therapy increases the rate of *Helicobacter pylori* eradication: a double-blind, randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:513-20.
23. Bertoni G, Sassatelli R, Nigrisoli E, Tansini P, Bianchi G, Della Casa G et al. Triple therapy with axithromycin, omeprazole, and amoxicillin is highly effective in the eradication of *Helicobacter pylori*: a controlled trial versus omeprazole plus amoxicillin. *Am J Gastroenterol* 1996;91:258-63.
24. Bianchi-Porro G, Parente F, Lazzaroni M. Short and long term outcome of *Helicobacter pylori* positive resistant duodenal ulcers treated with colloidal bismuth subcitrate plus antibiotics or sucralphate alone. *Gut* 1993;34:466-69.
25. Bianchi-Porro GB, Lazzaroni M, Bargiggia S, Maconi G, Trespi E, Perego M et al. Omeprazole coupled with two antibiotics for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of ulcer recurrence. *Am J Gastroenterol* 1996;91:695-700.
26. de Boer WA, Driessen WMM, Jansz AR, Tytgat GNJ. Quadruple therapy com-

- pared with dual therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in ulcer patients: results of a randomized prospective single-centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7: 1189-94.
27. de Boer W, Driessen W, Jansz A, Tytgat G. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995;345:817-20.
28. de Boer WA, van Erten RJ, Lai JY, Schneeberger PM, van de Wouw BA, Driessen WM. Effectiveness of quadruple therapy using lansoprazole, instead of omeprazole, in curing *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 1996;1:145-50.
29. de Boer WA, van Erten RJ, Schade RW, Ouwehand ME, Schneeberger PM, Tytgat GN. 4-Day lansoprazole quadruple therapy: a highly effective cure for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1996;91: 1778-82.
30. Borody TJ, Cole P, Noonan S, Morgan A, Lenne J, Hyland L et al. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. *Med J Aust* 1989; 151:431-35.
31. Borody TJ, George LL, Brandl S, Andrews P, Jankiewicz E, Ostapowicz N. Smoking does not contribute to duodenal ulcer relapse after *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1390-93.
32. Borody TJ, George LL, Brandl S, Andrews P, Lenne J, Moore-Jones D et al. *Helicobacter pylori* eradication with doxycycline-metronidazole bismuth subcitrate triple therapy. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:281-84.
33. Borody TJ, Andrews P, Fracchia G, Brandl S, Shortis NP, Bae H. Omeprazole enhances efficacy of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995;37: 477-81.
34. Boyd HK, Zaterka S, Eisig JN, Chinzon D, Iriya K, Laudanna AA, Boyd EJS. *Helicobacter pylori* and refractory duodenal ulcers: Cross-over comparison of continued cimetidine with cimetidine plus antimicrobials. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1505-10.
35. Bölin J, Carling L, Danielsson Å, Ekström P, Engstrand L, Fändriks L et al. Ny klinisk strategi vid peptisk ulcussjukdom. *Läkartidningen* 1994;19:1925-32.
36. Cammarota G, Tursi A, Papa A, Montalto M, Veneto G, Cuoco L et al. *Helicobacter pylori* eradication using one-week low-dose lansoprazole plus amoxicillin and either clarithromycin or azithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:997-1000.
37. Carpintero P, Blanco M, Pajares JM. Ranitidine versus colloidal bismuth subcitrate in combination with amoxicillin and metronidazole for eradicating *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *CID* 1997;25:1032-37.
38. Caselli M, Trevisani L, Tursi A, Sartori S, Ruina M, Luzzi I et al. Short-term low-dose triple therapy with azithromycin, metronidazole and lansoprazole appears highly effective for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:45-48.
39. Catalano F, Mangiameli A, Inserra G, Monello S, Brogna A, Rizzo MSG et al. Omeprazole vs. Ranitidine in short-term treatment of *Helicobacter pylori* positive duodenal ulcer patients. *Ital J Gastroenterol* 1991;23:9-11.

40. Celinska-Cedro D, Socha J, Teisseyre M. *Campylobacter pylori* in upper digestive tract diseases in children. *Mater Med Pol* 1989;21:259-62.
41. Chen T-S, Tsay S-H, Chang F-Y, Lee S-D. Triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* and reduction of duodenal ulcer relapse: Comparison of 1 week and 2 week regimens and recrudescence rates over 12 months. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:300-05.
42. Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, Hunt RH. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1716-27.
43. Christensen AH, Logan RP, Noach LA, Gjorup T. Do clinicians accept the role of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease: a survey of European gastroenterologists and general practitioners. *J Int Med* 1994;236: 501-05.
44. Coelho LGV, Queiroz DMM, Barbosa AJA, Mendes EN, Rocha GA, Oliveira CA et al. *Campylobacter pylori* duodenal ulcer and furazolidone treatment. *Int Cong ser Exerpta Med* 1989;847:611-14.
45. Coelho LGV, Passos MdoCF, Queiroz DmdeM, Barbosa AJA, Mendes EN et al. Furazolidona x cimetidina em pacientes portadores de ulcera duodenal ativa e *Helicobacter pylori* no antro gastrico. *Arq Gastroenterol* 1991;28:9-15.
46. Coelho LGV, Passos MCF, Chausson Y, Costa EL, Maia AF, Brandao MJCC et al. Duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:362-66.
47. Coghlan JG, Gilligan D, Humphries H, McKenna D, Dooley C, Sweeney E et al. *Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcers - a 12-month follow-up study. *Lancet* 1987;2:1109-11.
48. Coghlan J, Hutchinson L, Gilligan D, McKenna D, Keane C, Sweeney E, O'Morain C. Dosage colloidal bismuth subcitrate in duodenal ulcer healing and clearance of *Campylobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1990;4:49-54.
49. Collins R, Beattie S, Xia HX, O'Morain C. Short report: High-dose omeprazole and amoxicillin in the treatment of *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:313-15.
50. Cottrill MRB, McKinnon C, Mason I, Chesters SA, Slatcher G, Copeman MB, Turbitt ML. Two omeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication regimens for the treatment of duodenal ulcer disease in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:919-27.
51. Dettmer A. Ranitidine and amoxicillin for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with *ulcus duodeni*. *Arzneim Forsch* 1995;45(1):604-07.
52. Figueroa G, Acuña R, Troncoso M, Portell DP, Toledo MS, Albornoz V, Vigneaux J, Low H. *pylori* reinfection rate after triple therapy in Chilean duodenal ulcer patients. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1395-99.
53. Fleischmann R, Demharter R, Barnert J, Fügler K, Wienbeck M, Busch R. Eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease with amoxicillin, 2.0 g, and omeprazole, 80 or 120 mg: a prospective randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:593-98.
54. Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJE, Warren JR, Christiansen KJ, Marshall BJ,

- Collins BJ. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow up. *Lancet* 1994;343:258-60.
55. Forné M, Viver JM, Espinós JC, Coll I, Tresserra F, Garau J. Impact of colloidal bismuth subcitrate in the eradication rates of *Helicobacter pylori* infection-associated duodenal ulcer using a short treatment regimen with omeprazole and clarithromycin: a randomized study. *Am J Gastroenterol* 1995;90:718-21.
56. Forné M, Viver JM, Esteve M, Fernández-Bañares F, Lite J, Espinós JC et al. Randomized clinical trial comparing two one-week triple-therapy regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer healing. *Am J Gastroenterol* 1998;93:35-38.
57. Frotz H, Ahrends H, Hebbeln H, Klass D, Miederer SE, Mittelstaedt A et al. Ranitidine and clarithromycin eradicating *Helicobacter pylori* in patients with ulcer duodeni. *Arzneim Forsch* 1995;45(1): 184-86.
58. Fujino MA, Morozumi A, Kobayashi K, Ueda F, Suzuki Y, Uchida N et al. Quality of peptic ulcer healing induced by lansoprazole and roxatidine. *J Clin Gastroenterol* 1995;20 Suppl 2:S44-S46.
59. George LL, Borody TJ, Andrews P, Devine M, Moore-Jones D, Walton M, Brandl S. Cure of duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter pylori*. *Med J Aust* 1990;153:145-49.
60. Goh KL, Peh SC, Parasakthi N, Wong NW, Tan KK, Lo YL. Omeprazole 40 mg o.m. combined with amoxicillin alone or with amoxicillin and metronidazole in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1789-92.
61. Goh KL, Navaratnam P, Peh S-C, Wong N-W, Chuah S-Y, Rahman N-A, Lo Y-L. *Helicobacter pylori* eradication with short-term therapy leads to duodenal ulcer healing without the need for continued acid suppression therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:421-23.
62. Goodwin CS, Marshall BJ, Blincow ED, Wilson DH, Blackburn S, Phillips M. Prevention of nitroimidazole resistance in *Campylobacter pylori* by coadministration of colloidal bismuth subcitrate: clinical and in vitro studies. *J Clin Pathol* 1988;41:207-10.
63. Graham DY, Lew GM, Evans DG, Evans DJ, Klein PD. Effect of triple therapy (antibiotics plus bismuth) on duodenal ulcer healing. *Ann Int Med* 1992;115:266-69.
64. Graham DY, Lew GM, Klein PD, Evans DG, Evans DJ, Saeed ZA, Malaty HM. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann Int Med* 1992;116:705-08.
65. Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, Lew GM, Saeed ZA. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:939-42.
66. Graham DY. Benefits from elimination of *Helicobacter pylori* infection include major reduction in the incidence of peptic ulcer disease, gastric cancer, and primary gastric lymphoma. *Preventive Medicine* 1994;23:712-16.
67. Gupta VK, Dhar A, Srinivasan S, Rattan A, Sharma MP. Eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country: Comparison of lansoprazole versus omeprazole with norfloxacin, in a dual-therapy study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1140-42.

68. Harford W, Lanza F, Arora A, Graham D, Haber M, Weissfeld A et al. Double-Blind Multicenter Evaluation of Lansoprazole and Amoxicillin Dual Therapy for the Cure of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 1996;1:243-250.
69. Harris AW, Pryce DI, Gabe SM, Karim QN, Walker MM, Langworthy H et al. Lansoprazole, clarithromycin and metronidazole for seven days in *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:1005-08.
70. Hentschel E, Brandstätter G, Dragosics B, Hirschl AM, Nemeč H, Schütze K et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993;328:308-12.
71. Hirschl AM, Stanek G, Rotter M, Pötzi R, Gangl A, Hentschel E et al, Nemeč H. *Campylobacter pylori*, Gastritis und Ulcus pepticum. *Wiener Klin Wochenschrift* 1987;99:493-97.
72. Hirschl AM, Hentschel E, Schütze K, Nemeč H, Pötzi R, Gangl A et al. The efficacy of antimicrobial treatment in *Campylobacter pylori*-associated gastritis and duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1988;23 (suppl 142):76-81.
73. Hoffenberg PF, Reyes VO, Contreras LM, Giglio MM, Ossa PA, Weitz CV. Comparison of two treatment modalities to eradicate *Helicobacter pylori*. *Rev Méd Chile* 1995;123:185-91.
74. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: A review. *Gastroenterology* 1996;110:1244-52.
75. Hosking SW, Ling TKW, Yung MY, Cheng A, Chung SCS, Leung JWC, Li AKC. Randomised controlled trial of short term treatment to eradicate *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *BMJ* 1992;305:502-04.
76. Hosking SW, Ling TKW, Chung SCS, Yung MY, Cheng AFB, Sung JJYS, Li AKC. Duodenal ulcer healing by eradication of *Helicobacter pylori* without anti-acid treatment: randomised controlled trial. *Lancet* 1994;343:508-10.
77. Howden C. Appropriate acid suppression in the treatment of acid-related conditions. *Pharmac Ther* 1994;63:123-34.
78. Hu FL, Jia BQ, Gao HZ. Comparison of colloidal bismuth subcitrate with ranitidine in healing and relapse of *Campylobacter pylori*-associated duodenal ulcers. *Chin Med J* 1990;6:339-41.
79. Huang CH, Chen GH. Colloidal bismuth subcitrate, ranitidine, and ranitidine plus metronidazole in the treatment of duodenal ulcer and *Helicobacter pylori* infection: A controlled and prospective study. *Chin Med J* 1993;52:15-20.
80. Hui WM, Lam SK, Ho J, Lai CL, Lok AFS, NG MMT et al. Effect of omeprazole on duodenal ulcer-associated antral gastritis and *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 1991; 36:577-82.
81. Hunt RH. Eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Med* 1996;(suppl) 100:42S-51S.
82. Isakov VA, Grigoriev PYa, Yakovenko EP. Treatment of *Helicobacter pylori* positive duodenal ulcers. *Lancet* 1990;336: 755-56.

83. Iser JH, Buttigieg RJ, Iseli A. Low dose, short duration therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Med J Aust* 1994;160:192-96.
84. Jablonska M. Healing of gastric body ulcer with gastroprotective versus antisecretory treatment. *Dig Dis Sci* 1995;40(9): 2016-18.
85. Jaspersen D, Koerner T, Schorr W, Brennenstuhl M, Raschka C, Hammar C-H. *Helicobacter pylori* eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1995;41:5-7.
86. Jaup BH, Norrby A. Low dose, short term triple therapy for cure of *Helicobacter pylori* infection and healing of peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1-3.
87. Jaup BH, Norrby A. Comparison of two low-dose one-week triple therapy regimens with and without metronidazole for cure of *H. pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:275-77.
88. Karita M, Morshed G, Ouchi K, Okita K. Bismuth-free triple therapy for eradicating *Helicobacter pylori* and reducing the gastric ulcer recurrence rate. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1032-35.
89. Katoh M, Asaka M, Kudoh M, Kagaya H, Katagiri M, Takeda H. Clinical efficacy of lansoprazole in eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol* 1995;20 Suppl 2:S112-S114.
90. Kayser S, Flury R, Zbinder R, Fried M, Wirth HP. Wirkungsvergleich von Lansoprazole/Amoxicillin mit Omeprazole/Amoxicillin zur Eradikation von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit Duodenalulkus. *Schweiz Med Wochenschr* 1997;127:722-27.
91. Kim NY, Oh HS, Jung HM, Wee SH, Choi JH, Lee KH. The effect of eradication of *Helicobacter pylori* upon the duodenal ulcer recurrence. *Korean J Int Med* 1994;9: 72-79.
92. Kodama R, Fujioka T, Fujiyama K, Kawasaki H, Kubota T, Nasu M. Combination therapy with clarithromycin and sofalcone for eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6 (Suppl 1):S125-S128.
93. Kohli Y, Kato T, Azuma T, Ito S, Hirai M. Lansoprazole treatment of *Helicobacter pylori*-positive peptic ulcers. *J Clin Gastroenterol* 1995;20 Suppl 1:S48-S51.
94. Kung NNS, Sung JJY, Yuen NWF, Ng PW, Wong KC, Chung ECH et al. Anti-*Helicobacter pylori* treatment in bleeding ulcers: Randomized controlled trial comparing 2-day versus 7-day bismuth quadruple therapy. *Am J Gastroenterol* 1997;92:438-41.
95. Labenz J, Gyenes E, Peitz U, Börsch G. Ciprofloxacin Omeprazole-Kombinations-therapie zur Eradikation von *Helicobacter pylori*. *Z Gastroenterol* 1991;29:143-45.
96. Labenz J, Gyenes E, Rühl G, Börsch G. Two weeks treatment with amoxicillin/omeprazole for eradication of *Helicobacter pylori*. *Z Gastroenterol* 1992;30:776-78.
97. Labenz J, Gyenes E, Rühl G, Börsch G. *Helicobacter pylori* re-infection and clinical course of peptic ulcer disease in the first year post-amoxicillin/omeprazole treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992;4:893-96.
98. Labenz J, Gyenes E, Rühl G, Börsch G. Kurzzeittherapie mit hochdosiertem Omeprazole und Amoxicillin zur *Helicobacter pylori*-Eradikation. *Med Klin* 1992;87:118-19.

99. Labenz J, Gyenes E, Rühl GH, Börsch G. Omeprazole plus amoxicillin: Efficacy of various treatment regimens to eradicate *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1993;88:491-95.
100. Labenz J, Gyenes E, Rühl GH, Börsch G. Amoxicillin plus omeprazole versus triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease: a prospective, randomised and controlled study. *Gut* 1993;34:1167-70.
101. Labenz J, Rühl GH, Bertrams J, Börsch G. Medium- or high-dose omeprazole plus amoxicillin eradicates *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89:726-30.
102. Labenz J, Börsch G. Highly significant change of the clinical course of relapsing and complicated peptic ulcer disease after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1785-88.
103. Labenz J, Börsch G. Evidence for the essential role of *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. *Gut* 1994;35:19-22.
104. Labenz J, Rühl G, Bertrams J, Börsch G. Clinical course of duodenal ulcer disease one year after omeprazole plus amoxicillin or triple therapy plus ranitidine for cure of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:293-97.
105. Labenz J, Rühl GH, Bertrams J, Börsch G. Medium- and high-dose omeprazole plus amoxicillin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1994;39:1483-87.
106. Labenz J, Börsch G. Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. *Digestion* 1994;55:19-23.
107. Labenz J, Peitz U, Tillenburg B, Becker T, Börsch G, Stolte M. Short-term triple therapy with pantoprazol, clarithromycin and metronidazole in eradication of *Helicobacter pylori*. *Leber Magen Darm* 1995;25:122,125-27.
108. Labenz J, Stolte M, Blum AL, Jorias I, Leverkus F, Sollböhrmer M et al. Intra-gastric acidity as a predictor of the success of *Helicobacter pylori* eradication: a study in peptic ulcer patients with omeprazole and amoxicillin. *Gut* 1995;37:39-43.
109. Labenz J, Stolte M, Domian C, Bertrams J, Börsch G. High-dose omeprazole plus amoxicillin or clarithromycin cures *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer disease. *Digestion* 1995;56:14-20.
110. Labenz J, Stolte M, Peitz U, Tillenburg B, Köhl H, Becker T, Börsch G. Omeprazole/amoxicillin versus triple therapy for *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease: two-year follow-up of a prospective randomized study. *Z Gastroenterol* 1995;33:590-593.
111. Labenz J, Stolte M, Rühl GH, Becker T, Tillenburg B, Sollböhrmer M, Börsch G. One-week low-dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:9-11.
112. Labenz J, Idström JP, Tillenburg B, Peitz U, Adamek RJ, Börsch G. One-week low-dose triple therapy for *Helicobacter pylori* is sufficient for relief from symptoms and healing of duodenal ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:89-93.
113. Labenz J, Beker JA, Dekkers CPM, Farley A, Klör HU, Jönsson A. Doubling the omeprazole dose (40 mg b.d. vs. 20 mg b.d.) in dual therapy with amoxicillin increases the cure rate of *Helicobacter pylori*

- infection in duodenal ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:515-22.
114. Laine L. Helicobacter pylori and complicated ulcer disease. *Am J Med* 1996;100:52S-59S.
115. Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of Helicobacter pylori therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1409-15.
116. Lam S-K, Ching C-K, Lai K-C, Wong BCY, Lai C-L, Chan C-K, Ong L. Does treatment of Helicobacter pylori with antibiotics alone heal duodenal ulcer? A randomised double blind placebo controlled study. *Gut* 1997;41:43-48.
117. Lazzaroni M, Bargiggia S, Bianchi Porro G. Triple therapy with ranitidine or lansoprazole in the treatment of Helicobacter pylori-associated duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1997;92:649-52.
118. Lerang F, Moum B, Haug JB, Tolås P, Breder O, Aubert E et al. Highly effective twice-daily triple therapies for Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease: Does in vitro metranidazole resistance have any clinical relevance? *Am J Gastroenterol* 1997;92:248-53.
119. Lerang F, Moum B, Ragnhildstveit E, Haug JB, Hauge T, Tolås P et al. A comparison between omeprazole-based triple therapy and bismuth-based triple therapy for the treatment of Helicobacter pylori infection: A prospective randomized 1-yr follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:653-58.
120. Lind T, van Zanten SV, Unge P, Spiller R, Bayerdörffer E, O'Morain C et al. Eradication of Helicobacter pylori using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: The MACH I Study. *Helicobacter* 1996;1:138-144.
121. Logan RPH, Gummet PA, Misiewicz JJ, Karim QN, Walker MM, Baron JH. One week eradication regimen for Helicobacter pylori. *Lancet* 1991;338:1249-52.
122. Logan RPH, Gummet PA, Hegarty BT, Walker MM, Baron JH, Misiewicz JJ. Clarithromycin and omeprazole for Helicobacter pylori. *Lancet* 1992;340:239.
123. Logan RPH, Gummet PA, Misiewicz, Karim QN, Walker MM, Baron JH. One week's anti-Helicobacter pylori treatment for duodenal ulcer. *Gut* 1994;35:15-18.
124. Logan RPH, Gummet PA, Schaufelberger HD, Greaves RRFH, Mendelson GM, Walker MM et al. Eradication of Helicobacter pylori with clarithromycin and omeprazole. *Gut* 1994;35:323-26.
125. Logan RPH, Bardhan KD, Celestin LR, Theodossi A, Palmer KR, Reed PI et al. Eradication of Helicobacter pylori and prevention of recurrence of duodenal ulcer: a randomized, double-blind, multi-centre trial of omeprazole with or without clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:417-23.
126. Louw JA, Zak J, Lucke W, Le Roux E, Jaskiewicz K, Winter T et al. Triple therapy with sucralfate is as effective as triple therapy containing bismuth in eradicating Helicobacter pylori and reducing duodenal ulcer relapse rates. *Scand J Gastroenterol* 1992;27 Suppl 191:28-31.
127. Louw JA, Lucke W, Jaskiewicz K, Lastovica AJ, Winter TA, Marks IN. Helicobacter pylori eradication in the African setting, with special reference to

- reinfection and duodenal ulcer recurrence. *Gut* 1995;36:544-547.
128. Läkemedelsverket. Behandling av *H. pylori*. Information från Läkemedelsverket 1996;1:23-58.
129. Macri G, Milani S, Surrenti E, Passaleva MT, Salvadori G, Surrenti C. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the rate of duodenal ulcer rebleeding: a long-term follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1998;93:925-27.
130. Mannes GA, Bayerdörffer E, Höchter W, Weingart J, Heldwin W, Sommer A et al. Decreased relapse rate after antibacterial treatment of *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcers. Munich duodenal ulcer trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5:145-53.
131. Mantzaris GJ, Hatzis A, Tamvakologos G, Petraki K, Spiliades C, Triadaphyllou G. Prospective, randomized, investigator-blind trial of *Helicobacter pylori* infection treatment in patients with refractory duodenal ulcers. *Dig Dis Sci* 1993;38:1132-36.
132. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988;2: 1437-42.
133. Marzio L, Biasco G, Cifani F, DeFanis C, Falcucci M, Ferrini G et al. Short- and long-term omeprazole for the treatment and prevention of duodenal ulcer, and effect on *Helicobacter pylori*. *The American Journal of Gastroenterol* 1995;90:2172-76.
134. McCarthy CJ, Collins R, Beattie S, Hamilton H, O'Morain CO. Short report: treatment of *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer with omeprazole plus antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7: 463-66.
135. Meyer-Rosberg K, Scott DR, Rex D, Melchers K, Sachs G. The effect of environmental pH on the proton motive force of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1996;111:886-900.
136. Miehke S, Bayerdörffer E, Lehn N, Mannes GA, Sommer A, Höchter W et al. Two-year follow-up of duodenal ulcer patients treated with omeprazole and amoxicillin. *Digestion* 1995;56:187-93.
137. Misiewicz JJ, Harris AW, Bardhan KD, Levi S, Langworthy H. One week low-dose triple therapy for eradication of *H. Pylori*: A large multicentre, randomised trial. *Gastroenterology* 1996;110 Suppl 4.
138. Misiewicz JJ, Harris AW, Bardhan KD, Levi S, O'Morain C, Cooper BT et al, Lansoprazole *Helicobacter* Study Group. One week triple therapy for *Helicobacter pylori*: a multicentre comparative study. *Gut* 1997;41:735-39.
139. Moreno JA, Pajares JH, Santander C, Carpintero P, Hermida C, Lara S et al. Significant increase in eradication rates of *Helicobacter pylori* infection with two consecutive dual therapies (omeprazole and amoxicillin or omeprazole and clarithromycin). A randomized study in 450 Spanish patients. *J. Gastroenterol* 1996;31 Suppl IX:48-52.
140. Morris A, Lane M, Hamilton I, Samarasinghe D, Rafic Ali R, Brown P, Nicholson G. Duodenal ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori*. *NZ Med J* 1991;104:329-31.

141. Neri M, Susi D, Laterza F, Di Iorigo P, Seccia G, Mezzetti A, Cucurullo F. Omeprazole, bismuth and clarithromycin in the sequential treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:469-71.
142. O'Connor HJ, Kanduru C, Bhutta AS, Meehan JM, Feeley KM, Cunnane K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on peptic ulcer healing. *Postgrad Med J* 1995; 71:90-93.
143. O'Morain CO, Dettmer A, Rambow A, von Fritsch E, Fraser AG. Double-blind, multicenter, placebo-controlled evaluation of clarithromycin and omeprazole for *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer. *Helicobacter* 1996;1:130-37.
144. O'Riordan T, Mathai E, Tobin E, McKenna D, Keane C, Sweeney E, O'Morain C. Adjuvant antibiotic therapy in duodenal ulcers treated with colloidal bismuth subcitrate. *Gut* 1990;31:999-1002.
145. Pallone F, Luzzo F, Delle Fave G, Annibale B, Marcheggiano A, Biancone L et al. Lansoprazole and *Helicobacter pylori* infection. *Clin Ther* 1993;15 Suppl B:49-57.
146. Parente F, Maconi G, Bargiggia S, Colombo E, Bianchi Porro G. Comparison of two lansoprazole – antibiotic combinations (amoxicillin or classical triple therapy) for treatment of *H. pylori* infection in duodenal ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:211-13.
147. Park SM, Yoo BS, Lee HR, Yoon JH, Cha YJ. Antral *Helicobacter pylori* infection, hypergastrinemia and peptic ulcers: Effect of eradicating the organism. *Korean J Int Med* 1993;8:19-24.
148. Park KN, Hahm JS, Kim HJ. Pharmacological effects of metronidazole + tetracycline + bismuth subcitrate versus omeprazole + amoxicillin + bismuth subcitrate in *Helicobacter pylori*-related gastritis and peptic ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6 Suppl 1:S103-S107.
149. Park SM, Park J, Chang SK, Yoo BC, Kim HJ. *Helicobacter pylori* infection and serum pepsinogen I concentration in peptic ulcer patients: effect of bacterial eradication. *Kor J Int Med* 1996;11:1-8.
150. Patchett S, Beattie S, Leen E, Keane C, O'Morain C. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer recurrence. *Am J Gastroenterol* 1992;87:24-27.
151. Patchett S, Beattie S, Keane C, O'Morain C. Short report: short term triple therapy for *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:113-17.
152. Pedrazzoli J, Magalhaes AFN, Ferraz JGP, Trevisan M, De Nucci G. Triple therapy with sucralfate is not effective in eradicating *Helicobacter pylori* and does not reduce duodenal ulcer relapse rates. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1501-04.
153. Penston JG. Review article: Clinical aspects of *Helicobacter pylori* eradication therapy in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:469-86.
154. Peterson WL, Graham DY, Marshall B, Blaser MJ, Genta RM, Klein PD et al. Prokocimer P, Siepmann N. Clarithromycin as monotherapy for eradication of *Helicobacter pylori*: A randomized double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 1993;11: 1860-64.

155. Peterson WL, Ciociola AA, Sykes DL, McSorley DJ, Webb DD, The RBC H. pylori Study Group. Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin is effective for healing duodenal ulcers, eradicating *Helicobacter pylori* and reducing ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:251-61.
156. Phull PS, Griffiths AE, Halliday D, Jacyna MR. One week treatment for *Helicobacter pylori* infection: a randomised study of quadruple therapy versus triple therapy. *J Antimicrob Chem* 1995;36: 1085-88.
157. Pieramico O, Zanetti MV, Innerhofer M, Malfertheiner P. Omeprazole-based dual and triple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer disease: A randomized trial. *Helicobacter* 1997;2:92-97.
158. Pinero R, Poleo RP, Urrestarazu M, Serrano N. The recurrence of duodenal ulcer after treatment for *Helicobacter pylori*. *GEN* 1992;46:302-06.
159. Pinero R, Pacheco M, Urrestarazu M, Serrano N, Olavarria R, Poleo JR. *Helicobacter pylori* eradication healing the duodenal ulcer – randomized and controlled study with omeprazol. *GEN* 1995;49:111-15.
160. Pipkin GA, Dixon JS, Williamson R, Wood JR. Claritromycin dual therapy regimens for eradication of *Helicobacter pylori*: A review. *Helicobacter* 1997;2:159-71.
161. Pommerien W, Schultze V, Braden B, Lembcke B, Wrangstadh M, Londong W. Dose-response of omeprazole combined with amoxicillin on duodenal ulcer healing and eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:303-08.
162. Popiela T, Kulig J, Karcz D, Tabor J, Torres J, Márquez M et al. Efficacy of ebrotidine and ranitidine combined with amoxicillin and metronidazole in the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Arzneim –Forsch* 1997;47:573-77.
163. Pounder RE, Wyeth JW, Duggan AE, Bailey RJ, Louw JA, Ohlin B. Ranitidine bismuth citrate with clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* and for ulcer healing. *Helicobacter* 1997;2:132-39.
164. Powell KU, Bell GD, Bolton GH, BurrIDGE SM, Bowden AF, Rameh B et al. *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer disease: clinical consequences and financial implications. *Quarterly J Med* 1994;87:283-90.
165. Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990;335: 1233-35.
166. Reinbach DH, Cruickshank G, McColl KEL. Acute perforated duodenal ulcer is not associated with *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1993;34:1344-47.
167. Rokkas T, Mavrogeorgis A, Liatsos C, Rallis E, Kalogeropoulos N. Optimal dose of omeprazole in combination with amoxicillin in eradicating *H. Pylori* and preventing relapses in duodenal ulcer patients. *J Hepato-Gastroenterol* 1995;42:842-46.
168. Rune SJ, Justesen T, Møller Hansen J, Gorm Jensen T, Eriksen J, Østergaard Thomsen O et al. Prevention of duodenal ulcer recurrence with penicillin. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:438-42.
169. Rune SJ, Justesen T, Møller Hansen J, Gorm Jensen T, Eriksen J, Østergaard

- Thomsen O et al. Forebyggelse af recidiv af ulcus duodeni med penicillin. *Ugeskr Laeger* 1994;156:2211-13.
170. Saber-Firooz M, Massarrat S, Zare S, Fattahi M, Javan A, Etaati H, Dehbashi N. Effect of triple therapy or amoxicillin plus omeprazole or amoxicillin plus tinidazole plus omeprazole on duodenal ulcer healing, eradication of *Helicobacter pylori*, and prevention of ulcer relapse over a 1-year follow-up period: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1419-23.
171. Santander C, Gravalos RG, Gomez-Cedenilla A, Cantero J, Pajares JM. Anti-microbial therapy for *Helicobacter pylori* infection versus long-term maintenance anti-secretion treatment in the prevention of recurrent hemorrhage from peptic ulcer: prospective nonrandomized trial on 125 patients. *Am J Gastroenterol* 1996;91: 1549-52.
172. Schütze K, Hentschel E. Duodenal ulcer healing after 7-day treatment: a pilot study with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin. *Z Gastroenterol* 1995;33: 651-53.
173. Seppälä K, Farkkilä M, Nuutinen H, Hakala K, Väänänen H, Rautelin H, Kosunen TU. Triple therapy of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:973-76.
174. Seppälä K, Pikkarainen P, Sipponen P, Kivilaakso E, Gormsen MH, and the Finnish Gastric Ulcer Study Group. Cure of peptic gastric ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995;36:834-37.
175. Shirovani T, Okada M, Murayama H, Maeda K, Seo M, Okabe N et al. Effect of the eradication of *Helicobacter pylori* on duodenal ulcer healing and ulcer relapse: Randomized controlled study in Japan. *J Gastroenterol* 1996;31:175-81.
176. Shiroyama T, Fukuda Y, Munakata A, Yoshida Y, Shimoyama T. Ecabet sodium eradicates *Helicobacter pylori* infection in gastric ulcer patients. *J. Gastroenterol* 1996;31 Suppl IX:59-62.
177. Sjöstedt S, Sagar M, Lindberg G, Wikström B, Nord CE, Seensalu R. Prolonged and profound acid inhibition is crucial in *Helicobacter pylori* treatment with a proton pump inhibitor combined with amoxicillin. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:39-43.
178. Sobhani I, Chastang C, De Korwin J-D, Lamouliatte H, Mégraud F, Guerre J, Elouaer-Blanc L. Antibiotic versus maintenance therapy in the prevention of duodenal ulcer recurrence: Results of a multicentric double-blind randomized trial. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:252-58.
179. Sontag SJ. Guilty as charged: Bugs and drugs in gastric ulcer. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1255-61.
180. Spadaccini A, de Fanis C, Sciampa G, Masciulli V, Pantaleone U, di Virgilio M et al. Omeprazole ranitidine: short-term triple-therapy in patients with *Helicobacter pylori*-positive duodenal ulcers. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10:829-31.
181. Spinzi G, Bortoli A, Colombo E, Lesinigo E, Venturelli R, Terruzzi V et al. Randomized study comparing omeprazole plus amoxicillin versus omeprazole plus clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:317-22.
182. Sung JY, Chung SCS, Ling TKW, Yung MY, Cheng AFB, Hosking SW, Li

- AKC. One-year follow-up of duodenal ulcers after 1-wk triple therapy for *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:199-202.
183. Sung JYJ, Chung SCS, Ling TKW, Yung MY, Leung VKS, Ng EKW et al. Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med* 1995;332: 139-142.
184. Sung JYJ, Leung VKS, Chung SCS, Ling TKW, Suen R, Cheng AFB, Li AKC. Triple Therapy with Sucralfate, Tetracycline, and Metronidazole for *Helicobacter pylori*-Associated Duodenal Ulcers. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1424-27.
185. Sung JYJ, Chung SSC, Ling TKW, Suen R, Leung VKS, Lau JYW et al. Dual therapy versus triple therapy for *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcers. *Dig Dis Sci* 1996;41: 453-57.
186. Svoboda P, Kantorová I, Ochmann J, Doubek J, Kozumplík L, Marsová J. Pantaprazole-based dual and triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* infection: A randomized controlled trial. *J Hepato-Gastro* 1997;44:886-90.
187. Tan WC, Hogan J, Purkayastha SK, Lombard M, Krasner N. *Helicobacter pylori* eradication – comparison of three drug regimens and symptomatic assessment in duodenitis and antral gastritis. *Int J Clin Pract* 1997;51:214-16.
188. Tatsuta M, Ishikawa H, Iishi H, Okuda S, Yokota Y. Reduction of gastric ulcer recurrence after suppression of *Helicobacter pylori* by cefixime. *Gut* 1990;31: 973-76.
189. Tefera S, Berstad A, Bang CJ, Nysaeter G, Hatlebakk JG, Olafsson S et al. Bismuth-based combination therapy for *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease (Metronidazole for eradication, ranitidine for pain). *Am J Gastroenterol* 1996;91:935-41.
190. Thijs JC, van Zwet AA, Moolenaar W, Wolfhagen MJHM, Bokkel Huinink J. Triple therapy vs amoxicillin plus omeprazole for treatment of *Helicobacter pylori* infection: a multicenter, prospective, randomized, controlled study of efficacy and side effects. *Am J Gastroenterol* 1996;91:93-97.
191. Topfmeier P, Eberhardt R, Mateblowska M, Kuhn D. Ulcer relapse rates following initial treatment with bismuth subnitrate as compared with cimetidine respectively. *Int J Clin Pharm Ther Toxicol* 1991;29:437-40.
192. Tucci A, Corinaldesi R, Stanghellini V, Paparo GF, Gasperoni S, Biasco G et al. One-day therapy for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 1993;38: 1670-73.
193. Tucci A, Poli L, Gasperoni S, Varoli O, Paparo GF, DeGiorgio R et al. Evaluation of two therapeutic regimens for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol* 1994;26:107-10.
194. Unge P, Ekström P. Effects of combination therapy with omeprazole and an antibiotic on *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993;28 Suppl 196:17-18.
195. Unge P, Gad A, Eriksson K, Bergman B, Carling L, Ekström P et al. Amoxicillin added to omeprazole prevents relapse in the treatment of duodenal ulcer patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993;5:325-31.
196. Unge P, Berstad A. Pooled analysis of anti-*Helicobacter pylori* treatment regimens. *Scand J Gastroenterol* 1996;31 Suppl 220:27-40.

197. Unge P. What other regimens are under investigation to treat *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterology* 1997; 113:S131-S148.
198. Wagner S, Gebel M, Haruma K, Bär W, Lange P, Freise J, Gladziwa U, Schmidt FW. Bismuth subsalicylate in the treatment of H2 blocker resistant duodenal ulcers: role of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1992;33: 179-83.
199. Xia H-X, Gilvarry J, Beattie S, Hamilton H, Keane CT, Sweeney EC, O'Morain CA. Recrudescence of *Helicobacter pylori* infection in patients with healed duodenal ulcer after treatment with different regimens. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1221-25.
200. Yamamoto I, Fukuda Y, Okui M, Tamura K, Shimoyama T. Proton pump inhibitors for *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20 Suppl 1: S38-S42.
201. Yeung CK, Fu KH, Yuen KY, Ng WF, Tsang TM, Branicki FJ, Saing H. *Helicobacter pylori* and associated duodenal ulcer. *Arch Dis Child* 1990;65:1212-16.

11. Behandling av lindrig refluxsjukdom utan tecken på sjukdom

Bakgrund

Halsbränna eller bröstbränna (jämför engelska "heartburn") och uppstötning (regurgitation) av surt innehåll från magsäcken till matstrupen är jämte sväljningsbesvär (dysfagi) de vanligaste symtomen vid gastroesofageal refluxsjukdom (GERD). Ungefär 20–45 procent av den vuxna befolkningen upplever halsbränna någon gång i månaden [10]. Om slemhinnan i matstrupen (esofagus) exponeras för sur magsaft (och sannolikt även för galla) under längre perioder kan detta orsaka ytliga slemhinneskador, så kallad erosiv esofagit. Ungefär 30–50 procent av patienterna som söker läkare för GERD-symtom har esofagit vid gastroskopi [2,10]. Graden av besvär korrelerar dock inte till esofagitens svårighetsgrad. Esofagit kan betraktas som en kronisk sjukdom då återfallsfrekvensen är hög. Komplikationer till esofagit förekommer hos upp till 20 procent av patienterna [29] och utgörs av strikturer (förträngningar) eller körtelomvandling av slemhinna, så kallad Barretts esofagus (precancerös potential). I en nyligen publicerad fall-kontrollstudie [25] har symtomen vid GERD visats vara en stark riskfaktor för cancer (adenocarcinom) i matstrupen. Symtom på GERD föregår således ofta utvecklingen av sådan cancer men det framkom inga belägg i den aktuella studien för att farmakologisk behandling av refluxbesvär minskade risken. Huruvida medicinsk eller kirurgisk behandling eller mer regelbundna gastroskopikontroller av patienter med uttalade symtom på GERD minskar risken för utveckling av adenocarcinom i esofagus är fortfarande oklart.

Den farmakologiska behandlingen av esofagit är väletablerad. Den syftar dels till att läka esofagiten och dels till att förhindra återfall genom en längre tids (>12 veckor) profylaktisk behandling. Vid mildare form av esofagit (grad 1 enligt Savary-Miller) uppnås läkning som regel (70–95 procent) inom fyra till åtta veckor med flera typer av läkemedel: protonpumpshämmare, histamin H₂-receptorblockerare, prokinetika och lokalt

slemhinneskyddande medel, sukralfat. Utläkningsfrekvensen av esofagit är direkt korrelerad till graden och durationen av syrahämning [5,6]. I en nyligen publicerad meta-analys redovisas genomsnittlig läkningsfrekvens för svårare former av esofagit (grad 2–4) för olika substansgrupper [13]. Oavsett dos läker protonpumpshämmare 84 procent och H₂-receptorblockerare 52 procent av esofagiterna inom 12 veckor. Båda medlen är signifikant effektivare än placebo (28 procent). Även läkningstiden förkortas främst med protonpumpshämmare (11,7 procent/vecka) jämfört med H₂-receptorblockerare (5,9 procent/vecka) och placebo (2,9 procent/vecka). Med sukralfat uppnås i genomsnitt en läkning av 39 procent av esofagiterna, men variationen är betydande i de olika studierna [13]. Läkningsdata för prokinetika (cisaprid) är enligt två identifierade studier av samma storleksordning som för sukralfat [13].

Majoriteten av patienterna med esofagit får återfall inom 6–12 månader efter avslutad läkningsbehandling. Om farmakologisk underhållsbehandling påbörjas direkt efter läkningen av esofagiten förhindras oftast recidiv av symtom och slemhinneskada. Underhållsbehandling under ett år med protonpumpshämmare håller cirka 70–80 procent av patienterna i remission [10,26]. Motsvarande genomsnittliga siffra för H₂-receptorblockerare är 50–60 procent [10,26]. Det prokinetiska läkemedlet cisaprid har ensamt visat sig vara effektivt som underhållsbehandling vid milda former av esofagit. Cisaprid som tillägg till syrahämmande medel ökar andelen patienter i remission med cirka 10 procent under ett år [17].

Utvecklingen av effektiva syrahämmande farmaka under de senaste två årtiondena har medfört att handläggningen av esofagit i dag inte utgör något större kliniskt problem. Även med kirurgiska metoder, såväl konventionell så kallad öppen kirurgi som den i dag allt vanligare laparoskopiska tekniken, kan GERD behandlas effektivt. Det saknas i dag tillräckligt underlag för att kunna jämföra för- och nackdelar av laparoskopisk handläggning med farmakologisk behandling.

Hos drygt hälften (50–70 procent) av patienterna med GERD kan esofagit inte påvisas ("endoskopinegativ") men de har halsbränna och regurgitationer av varierande frekvens, duration och svårighetsgrad. Det är av symtomen inte möjligt att avgöra om esofagit föreligger eller inte. Fullständig utredning omfattar endoskopi, 24-timmars pH-mätning i esofagus

och/eller Bernstein-test (syraprovokationstest). Eftersom symtomet halsbränna är ytterst vanligt förekommande skulle en sådan strategi ställa stora krav på endoskopi- och laboratorieresurser samt innebära betydande kostnader.

Problemet omfattning har medfört att andra vägar har prövats eller prövas. Patienter med halsbränna och regurgitation som dominerande symtom talande för GERD förskrivs i dag allt oftare läkemedel utifrån anamnes, utan att gastroskopi föregår behandling. Det finns anledning att anta att den patofysiologiska mekanismen vid endoskopinegativa GERD-symtom är densamma som vid esofagit. En del patienter med halsbränna och endoskopinegativ GERD har dock normala eller låga värden vid 24-timmars pH-mätningar i esofagus. Dessutom är symtomepisoderna inte alltid korrelerade till ökad aciditet i esofagus. Mot denna bakgrund har värdet av farmakologisk behandling vid endoskopinegativ GERD analyserats.

Metoder

En Medline-sökning utfördes av randomiserade kontrollerade studier (RCT) avseende behandling av gastroesofageal refluxsjukdom och publicerade mellan 1978–1998. Utfallet kontrollerades med referenserna i publicerade artiklar som primärt utvärderar symtombehandling vid GERD (med eller utan endoskopikontroll vid randomisering) under 1995–1998. Öppna behandlingsstudier, färre än 20 patienter i varje behandlingsarm och bortfall >20 procent av studiepopulationen accepterades inte.

Resultat

Medline-sökningen resulterade i att 98 artiklar granskades närmare. Av dessa kunde 64 exkluderas direkt utan närmare analys (studierna avsåg primärt esofagitläkning, effekter på pH vid esofagitbehandling, refluxbesvär hos gravida, astmabesvär och reflux m m). Tabell 1 redovisar anledningen till exklusion av 14 symtombaserade GERD-studier (för liten studiepopulation, inte blindade studier etc). Två studier avsåg långtidsbehandling av GERD-symtom.

Sammanlagt 13 placebokontrollerade studier (3 914 patienter) som primärt avsåg att utvärdera effekten av farmakologisk behandling av symtom vid GERD (se Tabell 2) och fem studier med aktiv behandling i 2–3 behandlingsarmar omfattande 3 095 patienter (Tabell 3) identifierades och analyserades. Med placebo-behandling upplevde i medeltal 45 procent (median 43 procent; range 19–75 procent) av patienterna symtomlindring, i huvudsak gällde detta symtomet halsbränna. Motsvarande siffror för aktiv behandling är 69 procent (median 70 procent; 45–95 procent). Sammanställningen av de placebo-kontrollerade studierna (Tabell 2) innehåller studier där behandlingseffekten på GERD-symtom utvärderats hos patientpopulationer 1) med och utan esofagit [4,11,23,35,38,41], 2) med enbart endoskopinegativ GERD [2,28,34,36,39] och 3) där man inte använt sig av endoskopi inför randomisering [12,37]. I de sistnämnda studierna är det således oklart i vilken utsträckning erosiv esofagit förekom hos patienterna. En sammanställning av resultaten från tio av dessa studier som fyller analysens kvalitativa krav (kvalitetspoäng >1.0) ger vid handen att fyra av fem studier med H₂-receptor/antagonister var signifikant bättre än placebo att lindra GERD symtom och att PPI (omeprazol 20 mg 3/3 studier; omeprazol 10 mg 2/3) i 3 av 3 studier var signifikant bättre än placebo. Ett alltför litet antal accepterade studier kvarstår för övriga substansgrupper för meningsfull redovisning. Resultaten från studier som jämför olika aktiva behandlingar vid symptomatisk behandling av GERD (se Tabell 3) förefaller vara i linje med de analyser som utförts av syrahämningens betydelse för esofagitläkning [5,6], dvs att symtomlindring oavsett morfologisk diagnos är korrelerad till graden och durationen av syrahämning. Osäkerheten i ovan redovisade resultat måste beaktas. En stundtals påtaglig placeboeffekt och att det i en majoritet av studierna har inkluderats esofagitpatienter (oftast i proportionen 2/3 med esofagit och 1/3 utan erosiv esofagit) gör en mer strikt analys av studier med enbart endoskopinegativa GERD-patienter nödvändigt. Dessutom är olikheter mellan studierna i definitionen av GERD vid inklusion av patienter mer regel än undantag (se Tabell 6).

Fem studier med endoskopinegativa GERD-patienter och ytterligare en randomiserad placebokontrollerad studie [11] som redovisar behandlingsresultatet för patienter utan esofagit separat omfattar sammanlagt 1 619 patient (se Tabell 4). Hos i genomsnitt 42 procent (median 33 procent;

19–75 procent) av patienterna som erhöll placebo under två till sex veckor försvann symtomen (framför allt halsbränna och regurgitationer) eller så var patienterna nöjda med behandlingen. Behandling med syrahämmande läkemedel innebar att ytterligare cirka 30 procent av patienterna upplevde en statistiskt säkerställd symtomförbättring. En studie med sukralfat gel har visat en signifikant bättre symtomlindrande effekt på halsbränna än placebo (29 procent).

Två placebo-kontrollerade studier redovisar effekten av långtidsbehandling (6 månader) på symtom vid GERD (se Tabell 5). Endast en av studierna [42] avser endast endoskopinegativa GERD-patienter.

Diskussion

Av de sex studierna som slutligen accepterats [2,11,28,34,36,39] och där effekten av farmakologisk behandling på GERD-symtom hos patienter utan erosiv esofagit studerats framgår att hämning av saltsyrasekretionen med protonpumpshämmare (omeprazol 20 mg>omeprazol 10 mg) och histamin H₂-receptorantagonister bidrar ytterligare till 20–40 procent (medel 32 procent, median 36,5 procent) symtomlindring jämfört med placebo. Underlaget räcker inte till att värdera effekten av andra substansgrupper. Placeboeffekten är dock genomgående relativt uttalad (medel 42 procent, median 33 procent) hos denna patientkategori.

En viktig följdfråga är vilka av patienterna med GERD-symtom som egentligen är betjänta av farmakologisk refluxbehandling? En genomgående iakttagelse vid analysen av samtliga symtombaserade studier har varit avsaknaden av en gemensam syn på karaktären och durationen av GERD-symtom som kvalificerar för behandling (se Tabell 6). Merparterna av studierna har ”heartburn” som primärt symtom i GERD, tätt följt av regurgitation. Avgränsningen mot gastroesofageala refluxsymtom som en del i annan primär åkomma, dvs uteslutning av IBS och andra sjukdomar saknas eller är ofullständig i samtliga analyserade studier. Durationen och frekvensen av exempelvis halsbränna varierar betydligt mellan studierna (se Tabell 6). Ett par studier kräver minst ett års besvärduration och flertalet kräver att besvären funnits minst tre månader innan behandling. Dessutom varierar kravet på hur många episoder eller dagar per vecka som patienterna måste uppleva halsbränna innan inklusion. I enstaka

studier framgår det överhuvudtaget inte i vilken omfattning patienterna besvärades av refluxsymtom. En mer stringent definition av GERD-symptomatologin och en avgränsning mot normalitet är angeläget. De studier som påvisat behandlingseffekt av syrahämmande läkemedel har genomgående en kort observationstid och den sammantagna studiepopulationernas representativitet är tveksam. Det sistnämnda beror mest på en relativt stor spridning av symtomkriterier för GERD och inklusion i de enskilda studierna.

Under långtidsbehandling med protonpumpshämmare (omeprazol, lansoprazol), vilket huvudsakligen förekommer vid GERD, har uppkomst av atrofisk gastrit påvisats hos patienter som är bärare av *H. pylori* [8,24]. Eftersom sambandet mellan atrofisk gastrit och cancer är väletablerat pågår debatt huruvida *H. pylori* ska eradikeras under pågående långtidsbehandling med protonpumpshämmare. De initiala resultaten av Kuipers har nyligen ifrågasatts av en svensk forskargrupp [30]. Det pågår för närvarande en intensiv debatt hur de olika forskargruppenas resultat ska tolkas. Invändningar finns bl a mot studieuppläggnin-
Redan i dag står det dock klart att flera längre och bättre randomiserade studier behövs för att klargöra risken med långvarig, effektiv syrahämmande behandling hos patienter med samtidig *H. pylori*-infektion.

Sammanfattning

Syrahämmande behandling har en god effekt på symtomet halsbränna hos patienter med endoskopinegativ GERD. Symtomförbättring uppnås med cirka 30 procent utöver placebo, vars effekt dock är påtaglig, cirka 40 procent. Enhetlig definition av svårighetsgrad och uppgift om durationen av GERD är önskvärd i framtida studier. Huruvida endoskopinegativ GERD är ett konstant eller reversibelt tillstånd behöver klarläggas.

Tabell 1 Studier avseende behandling av gastroesofageala refluxsymtom som exkluderats från analys.

Försteförfattare (år)	Ref. nr	<20 pat/gr	Ej placebo	Öppen	Annan orsak
Bright-Asare (1980)	9	X			
Greaney (1981)	18	X			
Bennett (1983)	7				X
Lennox (1988)	27		X	X	
Orr (1990)	32	X			
Cooperative oesophageal group (1991)	14		X	X	
Marrero (1994)	31				
Houcke (1995)	21		X		X
Smout (1996)	40		X		X
Watson (1997)	44	X			
Havelund (1997)	20				X
Achem (1997)	1	X			X
Engzelius (1997)	15		X	X	
Poynard (1998)	33		X	X	

Tabell 2 Randomiserade placebokontrollerade studier avseende behandling av gastroesofageala refluxsymtom (med [+] eller utan [-] endoskopiverifierad esofagit) med fler än 20 patienter i vardera behandlingsgruppen.

Författare (år)	Ref.nr	Antal pat	Effekt	Beh tid (v)	Dos	Placebo effekt %
Behar (1978)	4	86	Cim=plac	8	Cim300mgx4	*
Sontag (1987)	41	237	Ran>plac	6	Ran150mg1x2	*
Robinson (1987)	35	236	Ran>plac	6	150mgx2	38
Sabesin (1991)	38	246	Fam20>fam40>plac	6-12	Fam20mgx2 Fam40mgx1	47
Riemann (1991)	34	125	Cim>plac	2	Susp200mgx4	75
Robinson (1991)	36	376	Fam20x2>fam40=plac	6	Fam20mgx2 Fam40mgx1	62
Johnsson (1993)	23	251	Cim=plac	2	400mgx2	21
Rush (1995)	37	590	Ran>plac	6	150mgx2	57
Simon (1996)	39	139	Sucr>plac	6	Sucr gel 1gx2	29

Tabell 2 forts

Försteförfattare (år)	Ref.nr	Antal pat	Effekt	Beh tid (v)	Dos	Placebo effekt %
Bate (1996)	2	209	Ome>plac	4	Ome20mgx1	19
Lind (1997)	28	509	Ome20>ome10 >plac	4	Ome20mgx1 Ome10mgx1	31
Castell (1998)	12	372	Cis>plac	4	20mgx2	41
Carlsson (1998)	11	538	Ome20>ome10 =plac	4	Ome20mgx1 Ome10mgx1	35

[O] = oklart om esofagit eller normal slemhinna i esofagus.

* placeboresultat givna huvudsakligen i figurer

Förkortningar, se slutet av Tabell 5

Tabell 3 Randomiserade studier (RCT) avseende behandling av gastroesofageala refluxsymtom (med [+] eller utan [-] endoskopiverifierad esofagit) med fler än 20 patienter i vardera behandlingsgruppen och utan placebo.

Författare (år)	Ref.nr	Antal pat	Effekt	Beh tid (v)	Dos
Johannessen (1997)	[+/-] 22	873	Fam=ran	3 ¹	Fam20mgx1 Ran150mgx1
Venables (1997)	[+/-] 43	994	Ome20>ome10>ran	4	Ome20mgx1 Ome10mgx1 Ran150mgx2
Bate (1997)	[+/-] 3	221	Ome>cim	4	Ome20x1 Cim400x4
Galmiche (1997)	[+/-] 16	423	Ome20>ome10>cis	4	Ome20mgx1 Ome10mgx1 Cis10mgx4
Wiklund (1998)	[+/-] 45	584	Ome20=ome10>ran	2	Ome10mgx1 Ome20mgx2 Ran150mgx2

¹ intermittent behandling med ranitidin-tablett eller snabblöslig famotidin-tablett

Tabell 4 Randomiserade placebokontrollerade studier avseende behandling vid gastroesofageala refluxsymtom (utan endoskopiverifierad esofagit) med fler än 20 patienter i vardera behandlingsgruppen och som accepterats för slutlig analys.

Försteförfattare (år)	Ref. nr	Antal pat	Effekt	Beh tid (v)	Dos	Placebo effekt %
Robinson (1991)	36	376	Fam20x2>fam40 =plac	6	Fam20mgx2 Fam40mgx1	62
Riemann (1991)	34	125	Cim>plac	2	Susp200mgx4	75
Simon (1996)	39	139	Sucr>plac	6	Sucr gel 1gx2	29
Bate (1996)	2	209	Ome>plac	4	Ome20mgx1	19
Lind (1997)	28	509	Ome20>ome10>plac Ome10mgx1	4	Ome20mgx1	31
Carlsson (1998)	11	261	Ome20>ome10 =plac	4	Ome20mgx1 Ome10mgx1	35

Förkortningar, se slutet av Tabell 5

Tabell 5 Randomiserade placebokontrollerade studier avseende underhållsbehandling vid gastroesofageala refluxsymtom (med [+] eller utan [-] endoskopiverifierad esofagit) med fler än 20 patienter i vardera behandlingsgruppen.

Försteförfattare (år)	Ref. nr	Antal Pat [+/-]	Effekt	Beh tid (v)	Dos	
Hatlebakk (1997)	[+/-]	19	417/118	Cis40=cis20	24	Cis20mgx2 Cis20mgx1
Venables (1997)	[-]	42	495	Ome>plac	24	Ome10mgx1

Förkortningar Tabell 1–5 (i bokstavsordning)

Cis = cisaprid

Cim = cimetidin

Fam = famotidin

Ome = omeprazol

Plac = placebo

Ran = ranitidin

Sucr = sucralfat

Tabell 6 Definitioner av gastroesofageal refluxsymtom, duration och diagnostiskt test i randomiserade placebokontrollerade studier utan esofagit (tabell 4) och i studier med fler än 400 patienter.

Författare (år), antal patienter = n	Ref. nr	Symtom	Duration	Run-in period (dagar)	Undersökning
Robinson (1987), n=236	35	Symtomatisk gastroesofageal reflux	Ej angivet	ingen	Gastroskopi
Robinson (1991), n=378	36	H	15 av 30 dagar före studien + 5/7 dagar i run-in period	7	Gastroskopi Bernstein
Riemann (1991), n=125	34	H och R	2 mån GERD H och R dagligen i minst 5 dagar 1 vecka innan studien	7	Gastroskopi
Simon (1996), n=139	39	Non-ulcer dyspepsia med GERD, reflux symtom, H	1 mån med GERD symtom, H 3 ggr/ vecka	ingen	Gastroskopi
Bate (1996), n=209	2	H (def som värme eller brännande retro- sternalt) som domine- rande symtom. Medel- svåra/svåra besvär	Ej angivet	-21	Gastroskopi

Tabell 6 forts

Författare (år), antal patienter = n	Ref. nr	Symtom	Duration	Run-in period (dagar)	Undersökning
Lind (1997), n=509	28	H som dominerande symtom	H=1år + H minst två episoder/vecka	-21	Gastroskopi 24-tim pH
Carlsson (1998), n=538	11	Frågeformulär för reflux-sjd (Gastro- enterology 1996; 110:A76), poäng>4	Övre GI symtom= 3 mån + GI symtom 2/7 dagar innan randomisering	ingen	Gastroskopi
Rush (1995), n=590	37	H (med/utan R)	=3 månader med H + 4 st 24-tim perioder med minst 1 episod av H inom den senaste veckan	7-10	ingen
Johannessen (1997), n=873	22	Klinisk GERD-diagnos av husläkare (3/6 symtom) + behov av medicinering	GERD>1 år. Symtom= 4 ggr/vecka månaden innan studien	ingen	ingen
Venables (1997), n=994	43	H som dominerande symtom i GERD	H=3 mån före studien, minst 2 episoder av H sista veckan innan inklusion	14	Gastroskopi

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6 forts

Författare (år), antal patienter = n	Ref. nr	Symtom	Duration	Run-in period (dagar)	Undersökning
Galmiche (1997), n=423	16	GERD-symtom, H	GERD=3 mån, H 2 dagar av sista veckan innan randomisering	14	Gastroskopi
Wiklund (1998), n=873	45	H som dominerande symtom i GERD, medel till svår H innan inkl	H=3 mån före studien, medel/svår H i minst 2 dagar inom senaste 14 dagarna	14	Gastroskopi

H = "Heartburn" (retrosternal, brännande känsla)

R= regurgitation (uppstötning)

Referenser

1. Achem SR, Kolts BE, MacMath T, Richter J, Mohr D, Burton L, Castell DO. Effects of omeprazole versus placebo in treatment of noncardiac chest pain and gastroesophageal reflux. *Dig Dis and Science* 1997; 42:2138-45.
2. Bate CM, Griffin SM, Keeling PWN, Axon ATR, Dronfields MW, Chapman RWG et al. Reflux symptom relief with omeprazole in patients without unequivocal oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:547-55.
3. Bate CM, Green JRB, Axon ATR, Murray FE, Tildesley G, Emmas CE, Taylor MD. Omeprazole is more effective than cimetidine for the relief of all grades of gastro-oesophageal reflux disease-associated heartburn, irrespective of the presence or absence of endoscopic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:755-63.
4. Behar J, Brand DL, Brown FC, Castell DO, Cohen S, Crossley RJ et al. Cimetidine in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1978; 74:441-48
5. Bell NUV, Hunt RH. Role of gastric acid suppression in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1992;33:118-24.
6. Bell NUV, Burget D, Howden CW, Wilkinson J, Hunt RH. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 1992;51 Suppl 1:59-67.
7. Bennett JR, Buckton G, Martin HD. Cimetidine in gastro-oesophageal reflux. *Digestion* 1983;26:166-72.
8. Berstad AE, Hatlebakk JG, Maartmann-Moe H, Berstad A, Brandtzaeg P. Helicobacter pylori gastritis and epithelial cell proliferation in patients with reflux oesophagitis after treatment with lansoprazole. *Gut* 1997;41:740-47.
9. Bright-Asare P, El-Bassoussi M. Cimetidine, metoclopramide, or placebo in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol* 1980;2:149-56.
10. Carlsson R, Galmiche JP, Dent J, Lundell L, Frison L. Prognostic factors influencing relapse of oesophagitis during maintenance therapy with antisecretory drugs: a meta-analysis of long-term omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:473-82.
11. Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley S, Sheikh R, Hatlebakk J et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:119-24.
12. Castell DO, Sigmund D, Patterson D, Lambert R, Hasner D, Clyde C et al. Cisapride 20 mg b.i.d. provides symptomatic relief of heartburn and related symptoms of chronic mild to moderate gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:547-52.
13. Chiba N, de Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798-1810.
14. Cooperative Oesophageal Group. Combination of cimetidine and alginic

- acid: an improvement in the treatment of oesophageal reflux disease. *Gut* 1991;32: 819-22.
15. Engzelius JM, Solhaug JH, Knapstad LJ, Kjaersgaard P. Ranitidine effervescent and famotidine wafer in the relief of episodic symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1997;32: 513-18.
16. Galmiche J-P, Barthelemy P, Hamelin B. Treating the symptoms of gastroesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:765-73.
17. Galmiche JP, Letessier E, Scarpignato C. Treatment of gastroesophageal reflux disease in adults. *BMJ* 1998;316:1720-23.
18. Greaney MG, Irvin TT. Cimetidine for the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux. *Br J Clin Pract* 1981;35:21-24.
19. Hatlebakk JG, Johnsson F, Vilien M, Carling L, Wetterhus S, Thøgersen T. The effect of cisapride in maintaining symptomatic remission in patients with gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1100-06.
20. Havelund T, Aalykke C. The efficacy of a pectin-based raft-forming anti-reflux agent in endoscopy-negative reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:773-77.
21. Houcke P, Maffioli C, Corallo J, Bouxin-Sauzet A, Martin AL. Comparison of Rocgel® with an H2 antihistamine on the symptomatology of gastro-oesophageal reflux without oesophagitis. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1995;31:264-67.
22. Johannessen T, Kristensen P. On-demand therapy in gastroesophageal reflux disease: a comparison of the early effects of single doses of fast-dissolving famotidine wafers and ranitidine tablets. *Clin Therapeutics* 1997;19:73-81.
23. Johnsson F, Roth Y, Damgaard Pedersen NE, Joelsson B. Cimetidine improves GERD symptoms in patients selected by a validated GERD questionnaire. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:81-86.
24. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knoll E, Havu N, Festen H, Liedman B et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infections in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018-22.
25. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Eng J Med* 1999;340: 825-31.
26. Lee JM, O'Morain CA. Trends in the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Postgrad Med J* 1998;74:145-50.
27. Lennox B, Snell C, Lamb Y. Response of heartburn symptoms to a new cimetidine/alginate combination compared with an alginic acid/antacid. *Br J Clin Pract* 1988; 42:503-05.
28. Lind T, Havelund T, Carlsson R, Anker-Hansen O, Glise H, Hernqvist H et al. Heartburn without oesophagitis: Efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997;32: 974-79.
29. Little AG, De Meester TR, Kirchner PT, O'Sullivan GC, Skinner DB. Pathogenesis of esophagitis in patients with gastroesophageal reflux. *Surgery* 1980;88: 101-07.

30. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Thor K, Andersson A et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterol* 1999;117:319-26.
31. Marrero JM, de Caestecker JS, Maxwell JD. Effect of famotidine on oesophageal sensitivity in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1994;35:447-50.
32. Orr WC, Finn A, Wilson T, Russel J. Esophageal acid contact time and heart-burn in acute treatment with ranitidine and metoclopramide. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:697-700.
33. Poynard T, Vernisse B, Agostini H for a multicentre group. Randomized, multicentre comparison of sodium alginate and cisapride in the symptomatic treatment of uncomplicated gastroesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:159-65.
34. Riemann JF, Höbel W. Cimetidine suspension in patients with Stage 0 gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5:191-97.
35. Robinson MG, Orr WC, Mc Callum R, Nardi R. Do endoscopic findings influence response to H₂ antagonist therapy for gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 1987;82:519-22.
36. Robinson M, Decktor DL, Stone RC, Peveler M, Barden P, Moyer R et al. Famotidine (20 mg) b.d. relieves gastro-oesophageal reflux symptoms in patients without erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5:631-43.
37. Rush DR, Stelmach WJ, Young TL, Kirchdoerfer LJ, Scott-Lennox J, Holverson HE et al. Clinical effectiveness and quality of life with ranitidine vs placebo in gastroesophageal reflux disease patients: a clinical experience network (CEN) study. *J Fam Pract* 1995; 41:126-36.
38. Sabesin SM, Berlin RG, Humphries TJ, Bradstreet DC, Walton-Bowen KL, Zaidi S, USA Merck Gastroesophageal Reflux Disease Study Group. Famotidine relieves symptoms of gastroesophageal reflux disease and heals erosions and ulcerations. *Arch Intern Med* 1991;151:2394-2400.
39. Simon B, Ravelli G-P, Goffin H. Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:441-46.
40. Smout AJPM, Geus WP, Mulder PGH, Stockbrügger RW, Lamers CBHW. Gastro-oesophageal reflux disease in the Netherlands. Results of a multicentre pH study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31 Suppl 218: 10-15.
41. Sontag S, Robinson M, McCallum RW, Barwick KW, Nardi R. Ranitidine therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1987;147:1485-91.
42. Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Copeman MB, Turbitt ML. Maintenance treatment for gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:627-32.
43. Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Wilcock C, Turbitt ML.

Omeprazole 10 milligrams once daily, omeprazole 20 milligrams once daily, or ranitidine 150 milligrams twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:965-73.

44. Watson RGP, Tham TCK, Johnston BT, McDougall NI. Double blind crossover placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux

symptoms and physiological levels of acid reflux – the "sensitive oesophagus". *Gut* 1997;40: 587-90.

45. Wiklund I, Bardhan KD, Müller-Lissner S, Bigard MA, Bianchi Porro G, Ponce J et al. Quality of life during acute and intermittent treatment of gastro-oesophageal reflux disease with omeprazole compared with ranitidine. Results from a multicentre clinical trial. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:19-27.

12. Kan magbesvär framkallade av läkemedel (NSAID) förebyggas eller behandlas effektivt?

Bakgrund

Näst *H. pylori*-infektion är NSAID-medicinering den vanligaste orsaken till ulcus. Dessa läkemedel (Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, icke-steroida antiinflammatoriska medel) har härletts ur acetylsalicylsyra (ASA). Ett av dessa preparats största användningsområden är behandling av kroniska, reumatiska tillstånd [25]. Av en så kallad meta-analys baserad på 37 vetenskapliga studier framgick att NSAID utgjorde den bakomliggande faktorn till magsår i 24 procent och *H. pylori*-infektion var den dominerande faktorn, 48 procent. Tillsammans med rökning kunde 89–95 procent av magsåren förklaras [12,45].

NSAID-orsakade magbesvär

Omkring 30–40 procent av de patienter som behandlas med NSAID rapporterar magbesvär. Vanligt uppträdande symtom är buksmärtor, illamående och kräkningar. Med gastroskopi kan erosioner (ytliga sårbildningar), småblödningar och ulcus (sår), framför allt i magsäcken men också i tolvfingertarmen påvisas. Komplikationer i form av livshotande ulcusblödningar förekommer, men är sällsynta [41]. Som en följd av den smärtstillande effekten kan komplikationer med NSAID först i avancerade stadier vara symtomgivande. Upp till 40 procent av personer med endoskopiska förändringar är symtomfria och ungefär hälften av patienterna med dyspepsi har normal slemhinna [50,52,79]. Inte heller laboratorieundersökning av förekomst av små mängder ("spår") blod i faeces utgör någon säker markör på ulcus.

Varför uppstår slemhinneskada?

De två huvudsakliga farmakologiska effekterna av NSAID är en direkt toxisk effekt baserad på substansernas kemiska natur som syror och en hämning av enzymet cyklooxygenas. Detta leder till en minskad bildning av prostaglandin, en kroppsegen substans, som bl a har till uppgift att skydda slemhinnor från skada. NSAID kan i likhet med ASA medföra en cellskada som är pH-beroende (pH = surhetsgrad). Genom denna förändras transporten av joner, vilket bidrar till att förvärra slemhinneskadan. Bildningen av prostaglandiner i kroppens olika organ är vävnads-specifik och ett antal olika former av prostaglandiner har påvisats. Magsaftsekretionen hämmas såväl av dessa endogena (kroppsegna) prostaglandiner som av exogena (tillförda kroppen utifrån) [43].

Liksom för många andra enzymer i kroppen upptäcktes för några år sedan att cyklooxygenas förekommer i två isoformer (kemiskt närbesläktade former), som benämns COX-1 och COX-2. Den slemhinneskadande effekten av NSAID tillskrivs främst hämning av COX-1. Vid inflammatoriska processer ökar däremot främst COX-2, varför forskningen på området bl a går ut på att utveckla NSAID-läkemedel av typ selektiva COX-2-hämmare. Risken för biverkningar förefaller dock inte enbart vara relaterad till medlens egenskaper utan slemhinneskador tycks förekomma framför allt hos predisponerade individer. Därför kan balansen mellan ett medels inverkan på COX-1 jämfört med COX-2 vara betydelsefull [86,87,89]. Ett antal substanser med uttalad effekt på värk, feber och inflammatoriska processer men låg ulcerogen verkan har framtagits. Bakomliggande studier visar en komplex bild och för att mer definitivt kunna bedöma COX-1 respektive COX-2-effekter för en viss substans bör studier företas i olika typer av vävnader och på skilda funktioner [86].

Ett antal substanser med uttalad effekt på värk, feber och inflammatoriska processer men med låg ulcerogen verkan har framtagits [18,38,86,99]. I folkmun benämns de ibland ”super-ASA”. Celecoxib (SC-5865 ”Celebra”) liksom rofecoxib (L-745,537 ”Vioxx”) [46,71] har visats vara effektiva på symtom vid RA och andra former av artrit [24]. Effekten är dosrelaterad och i experimentella studier 500 – 1000 högre på COX-2 än på COX-1. För båda substanserna finns ett antal genomförda kliniska prövningar. I USA och Storbritannien har de godkänts på läkemedels-

marknaden på dessa indikationer och är nu även inregistrerade i Sverige. Helt nyligen har två studier (RCT) med sammanlagt över 6 500 patienter med kronisk ledsjukdom redovisat att risken för ulcussjukdom och andra gastrointestinala besvär visserligen är betydligt lägre med dessa mer COX-2 selektiva läkemedel jämfört med tidigare NSAID men inte helt kan undvikas [48,75,76]. Medlens ställning i den terapeutiska arsenalen för kroniska ledsjukdomar är för närvarande ofullständigt klarlagd.

Epidemiologiska fynd

I dagsläget beräknas ungefär 30 miljoner människor i världen att dagligen inta NSAID-läkemedel. Studier över användningen har bl a gjorts i USA, Kanada och Storbritannien [45,78].

I Sverige utgör NSAID en av de mest använda läkemedelsgrupperna inom den öppna vården. Som ett mått på försäljningen används DDD (definierad dygnsdos). DDD har ökat ständigt sedan Apoteket AB påbörjade sin statistik 1977 och uppgick 1996 till omkring 100 miljoner, dvs 35 DDD/1 000 invånare och dag [8]. Av denna statistik framgår att förskjutning skett mot NSAID med kortare verkningstid och snabbare omsättning i kroppen, vilket minskar risken för biverkningar och komplikationer (Tabell 1). Eftersom ASA nu inte är receptbelagda förklarar detta den markant minskade förskrivningen av dessa preparat. För närvarande marknadsförs drygt ett 30-tal läkemedelsspecialiteter av NSAID fördelade på elva substanser.

Risken för allvarliga magbesvär är måttlig med NSAID och låg för svår magblödning eller andra komplikationer till ulcus. Eftersom användningen av NSAID är utbredd och behandlingen ofta kronisk kommer ändå ett stort antal patienter att drabbas av magbesvär. I USA beräknas att NSAID årligen förskrivs till cirka 13 miljoner invånare samt förorsakar omkring 70 000 sjukhusinläggningar och omkring 7 000 dödsfall [21]. För patienter med RA (reumatoid artrit/kronisk ledgångsreumatism) beräknas risken för sjukhusinläggning till cirka 16 per 1 000 individer under 12 månaders NSAID-behandling, vilket är 5–6 gånger högre än patienter utan sådan behandling [22]. Överdödligheten pga komplikationerna var 15 per 10 000 patienter och år. Redan i mitten av 80-talet konstaterades att av patienter med magblödning hade 11–33 procent

stått på behandling med ASA (acetylsalicylsyra) och 9–40 procent på något annat NSAID-preparat [22,28].

Till det svenska nationella biverkningsregistret som funnits sedan 1968 har endast anmälts 47 dödsfall där ett klart samband kunnat visas med intag av dessa läkemedel. Hittills är antalet dödsfall orsakade av acetylsalicylsyra (ASA) mycket lågt, vilket kan antyda en otillförlitlig rapportering (Svensk Läkemedelsstatistik, Apoteksbolaget, 1996). Baserat på försäljningssiffror och ovan citerade uppgifter från andra länder, har beräknats att om antalet användare av NSAID är 150 000–200 000 så skulle, vid en incidens av 1 på 100 för ulcuskomplikation och 1 på 1 000 för dödsfall, 150–200 individer per år avlida pga dessa komplikationer [6]. Dessa siffror är i hög grad osäkra då svenskt faktaunderlag saknas.

Riskfaktorer för ulcus och komplikationer till ulcus

I ett antal epidemiologiska studier har den relativa risken och OR (Odds Ratio) för komplikationer vid medicinering med NSAID beräknats.

Risken för att utveckla en viss sjukdom under en studerad tidsperiod kan uttryckas på olika sätt. Med absolut risk avses den procentuella andel av det ursprungliga antalet individer i befolkningen som drabbas av sjukdomen i fråga. Relativ risk avser kvoten mellan risken i en grupp jämfört med en annan. En motsvarighet till relativ risk är odds ratio (OR), vilken definieras som kvoten av två odds. Oddskvoter används ofta i multivariata statistiska analyser avseende prognoser för utveckling av sjukdom.

Den relativa risken i studierna varierade markant, mellan 1 och 30, beroende på olikheter i patientmaterial, mätparametrar, studieuppläggning etc [10,22,28,60,66,91].

Fyra studiemodeller har använts: prevalensstudier, fall–kontrollstudier, kohortstudier och kontrollerade, kliniska studier. Prevalensstudier anses lämna mindre säker information då fynd från gastroskopi, såsom ulcus, inte sällan redovisas utan kompletterande uppgifter om sjukdomshistoria i övrigt. I kohortstudier är riskfaktorerna genomgående lägre än i fall–kontrollstudier. En översikt av elva fall–kontrollstudier över NSAID-utlöst ulcus visade en risk för komplikationer eller död på mellan 1,1

och 13,6 [52]. För ASA (acetylsalicylsyra) varierade den relativa risken mellan 1,0 och 29,5.

En väl genomförd kohortstudie jämförde i vilken utsträckning som sjukhusinläggning pga perforerat magsår kunde relateras till medicinering med NSAID under den föregående 12 veckorsperioden [34]. Den relativa risken för perforerat magsår var tre gånger högre hos NSAID-användarna jämfört med kontrollgruppen. Svagheten med en sådan studie är blindningen, då de flesta läkare är förtroagna med och frågar efter just mag-tarmsymtom och komplikationer hos patienterna vid kontrollbesöken. I en stor kohortstudie omfattande drygt 1 900 patienter med ledbesvär, huvudsakligen pga artros (förslitningsskador av brosket), och som följts upp minst 2,5 år rapporterade 15 procent magbesvär och krävde 2,2 procent sjukhusinläggning [77]. Vid jämförelse av patienter med och utan NSAID-intag var den relativa risken 5,2 för allvarliga biverkningar och risken för död i komplikationer till NSAID (blödning, perforation) 9 per 1 000 individer och år.

Ett antal riskfaktorer har identifierats i olika behandlingsstudier. Vissa riskfaktorer har förekommit genomgående och får anses viktiga (säkerställda), medan andra ännu inte kunnat dokumenteras fullt ut (möjliga) [56]. Som viktiga riskfaktorer utföll vid analys av närmare 1 000 patienter med kronisk ledsjukdom hög ålder, tidigare sjukhusvård pga magbesvär, grad av invalidisering med hänsyn till grundsjukdomen [22].

Säkerställda riskfaktorer (utan prioritetsordning):

- Hög ålder (>75 år)
- Tidigare ulcussjukdom eller komplikationer
- NSAID (hög dosering, flera preparat samtidigt)
- Behandlingstid (<3 mån)
- Samtidig kortisonbehandling
- Samtidig antikoagulantibehandling

Möjliga riskfaktorer:

- Kön (kvinnor)
- *Helicobacter pylori*
- Rökning
- Alkohol

Stigande ålder har i ett stort antal studier visats vara en betydande riskfaktor. OR för ulcusblödningar och biverkningar stiger från 1,5 till 8,3 [15,21,28,45,51,83].

För NSAID är typ av substans, dosering och behandlingstid av betydelse [23,35,36,48,66]. Risken (OR) ökade från 2,8 (95 procent konfidensintervall CI 1,8–4,3) för den lägsta dosen till 8,0 (95 procent CI 4,4–14,8) för den högsta. I fråga om enskilda substanser är risk för biverkningar lägst med ibuprofen, följt av diklofenak och högst för axapropazon. Ketoprofen, indometacin, naproxen och piroxikam intar en mellanställning. Sannolikt avspeglar detta mer farmakokinetiska olikheter såsom olika halveringstid i plasma än skillnader i effekt.

Även så kallad lågdos ASA, som utgör profylax vid vaskulära sjukdomar, medför ökad risk för ulcusblödningar [30]. I Sverige definieras lågdos ASA som 75 mg per dag såväl vid kardio- som cerebrovaskulära sjukdomstillstånd. I praktiken används dock något högre doser, särskilt vid kardiovaskulära tillstånd. I en engelsk multicenterstudie [84] var risken (OR) för ulcusblödning förhöjd redan vid dygnsdosen 75 mg (2,3 med 95 procent CI 1,2–2,4) och 150 mg (3,2 med 95 procent CI 1,7–6,5), och inte mycket lägre än med dosen 300 mg (3,9 med 95 procent CI 2,5–6,3) [90]. En meta-analys omfattande mer än 14 000 patienter visade signifikant riskökning (1,5) med ASA i dosintervallet 75–325 mg per dag [80]. Fem RCT-studier med ASA-dosen 75 mg och uppgifter om gastrointestinal blödning har identifierats [40,57,59,64,69]. Blödning med dödligt förlopp eller angiven som enbart svår och lokaliserad till övre delen av mag-tarmkanalen konstaterades hos 32 av 3 478 ASA-behandlade patienter och 13 av 3 519 placebobehandlade. Vid sammanläggning (poolning) av dessa resultat framkommer statistisk skillnad. Tre av studierna hade som exklusionskriterier aktuell eller tidigare ulcussjukdom. Den studie som rapporterade även gastrointestinala besvär visade ökad förekomst vid uppföljningen efter 3 månader (1,9 procent respektive 0,7 procent). När ASA insätts primär- eller sekundärprofylaktiskt vid kardiovaskulära sjukdomar finns anledning att beakta förekomst av tidigare ulcussjukdom. Blödning från övre mag-tarmkanalen, liksom från andra organ, kan likväl inte helt uteslutas. Några studier av behandling med läkemedel som skyddar för blödningar framkallade av lågdos ASA och ulcus i övre mag-tarmkanalen har inte publicerats.

Behandlingstidens längd utgör en riskfaktor; risken tycks vara störst under den första behandlingsmånaden. Griffin fann en relativ risk på 7,2 för patienter som behandlats < 1 månad mot 3,9 för de som behandlats > 90 dagar [28]. Risk för biverkningar och komplikationer kvarstår dock under fortsatt medicinering med NSAID.

I en annan ”nested” (med hierarkisk subgruppering) fall-kontrollstudie från Tennessee Medicaidprogram med omkring 85 000 personer visades att patienter på samtidig behandling med kortisonpreparat och NSAID löpte cirka 15 gånger högre risk att drabbas av blödning i magsäcken eller tolvfingertarmen än de patienter som stod på ett av läkemedlen [61]. Relativa risken var 4,4 (95 procent CI 2,0–9,7). I en retrospektiv kohortstudie (Tennessee Medicaid) följdes 103 954 personer äldre än 65 år under cirka två år med avseende på uppkomst av ulcussjukdom med blödning. För patienter som stod på antikoagulantia var relativa risken – 2,2 – signifikant ökad, men än högre vid samtidig behandling med antikoagulantia, 12,7 (95 procent CI 6,3–25,7) [73].

Det är inte tillräckligt studerat huruvida den sjukdom som behandlas med NSAID i sig utgör någon riskfaktor för ulcuskomplikation. Ökad känslighet för NSAID-komplikationer hos kvinnor redovisas i vissa studier men är inget konstant fynd. En meta-analys gav inga hållpunkter för könsrelaterad skillnad i risk för sådana komplikationer [22]. För alkohol och rökning har inte heller riskökning kunnat påvisas [8]. Infektion med *H. pylori* och dess betydelse som riskfaktor diskuteras ingående i efterföljande avsnitt.

Metod

Utöver de kriterier (Kapitel 8) som är gemensamma för hela rapporten gäller följande. Studier med färre än 25 patienter per behandlingsarm medtogs inte. Gastroskopi krävdes, framför allt för att separat utvärdera behandlingseffekter i magsäck och tolvfingertarm. Avsnittet om bakgrund, verkningsmekanismer, riskfaktorer etc bygger på översikter och sammanställningar från symposier (se Referenslista).

Medline-sökning som för tidsperioden 1983–1998 genomfördes med söktermer för NSAID identifierade ett stort antal artiklar. Eftersom

infektion med *H. pylori* räknas som möjlig riskfaktor för sårutveckling hos patienter som NSAID-behandlas företogs under samma tidsperiod en sökning varmed 211 artiklar återfanns. Efter kombination med termer för behandling kvarstod 47 artiklar. Huvudparten av studierna uppfyllde inte uppställda kriterier, såsom samband mellan *H. pylori*-infektion, NSAID-behandling och ulcus, varför detaljgranskningen kom att omfatta 13 artiklar. Inte mindre än 655 artiklar handlade om medicinering av NSAID vid kroniska reumatiska sjukdomar. Av dessa var 31 referenser kombinerade med termen NSAID-relaterade sår, och 24 artiklar bedömdes uppfylla initialt uppsatta granskningskriterier.

Föreligger ökad risk för NSAID-inducerad magsårs-sjukdom vid samtidig infektion med *Helicobacter pylori*?

Av nio detaljgranskade artiklar har fem exkluderats av olika orsaker (Tabell 2). Fyra studier (Tabell 3) uppfyller uppsatta krav för utvärdering, dvs är prospektiva och randomiserade, att *H. pylori* är verifierad med två metoder, varav den ena invasiv, och att som resultatmått ingår uppkomst, läkning eller recidiv av ulcus under pågående NSAID-behandling. Studierna har delvis olika utgångspunkt och end-points. Ulcusuppkomst under medicinering med NSAID har jämförts hos artritpatienter (n=181) med respektive utan *H. pylori* [42]. Andelen endoskopiskt påvisade ulcus var lika hög hos *H. pylori* som *H. pylori*-negativa. I en annan studie utgick man från en patientpopulation med kroniska besvär och bärare av *H. pylori*-infektion [14]. Samtliga ställdes på naproxen, men hälften av patienterna behandlades med eradikering för *H. pylori*, med framgångsrikt resultat i 90 procent. I denna studie var ulcusförekomsten efter åtta veckor signifikant lägre i den behandlade gruppen än i den *H. pylori*-positiva studiegruppen. Inverkan av *H. pylori* på utläkning av ulcus uppkomna under NSAID-användning redovisas i två publikationer [9,33]. I den ena studien var alla (n=285) initialt *H. pylori*-positiva och här ingick 81 patienter med aktuellt ulcus [31]. Hälften randomiserades till *H. pylori*-eradikering med trippelterapi, varvid 66 procent blev *H. pylori*-negativa efter fyra till åtta veckors uppföljning. Sår-läknings-frekvensen var densamma som i den icke-eradikerade studiegruppen. Magsåren läkte däremot något sämre i den eradikerade gruppen (88 procent) jämfört med kontrollgruppen (100 procent).

Likartade resultat redovisas i en studie omfattande 278 långvarigt NSAID-behandlade artritpatienter som alla intialt hade ulcus, i omkring 60 procent lokaliserade till magsäcken [9]. Patienterna randomiserades i tre grupper, varav vissa *H. pylori*-positiva erhöll eradikationsbehandling (omeprazol jämte amoxicillin), och övriga *H. pylori*-positiva samt alla *H. pylori*-negativa ställdes på enbart omeprazol. Vid uppföljning efter fyra och åtta veckor konstaterades samma läkningsfrekvens i de tre grupperna. Eradikering av *H. pylori* hade skett hos 20/36 duplexbehandlade. Denna läkningsstudie åtföljdes av en relapsstudie (återfall), som varade sex månader. Recidivfrekvensen var lika hög i de tre studiegrupperna, oavsett om *H. pylori*-infektion förelåg eller inte. Även i den andra uppföljningsstudien var remissionsfrekvensen efter sex månader lika hög i den eradikerade ulcusgruppen (varav 66 procent *H. pylori*-negativa) som i kontrollgruppen (varav 14 procent *H. pylori*-negativa).

Sammanfattningsvis finns alltså få studier som invändningsfritt belyst frågan huruvida samtidig *H. pylori* inverkar på risken för uppkomst av ulcus och utläkning av ulcus. De få förekommande studierna ger inget entydigt svar och belägg för negativ inverkan av *H. pylori*-infektion saknas [81]. Risken för ulcusrecidiv under fortsatt NSAID-behandling är hög oavsett samtidig *H. pylori*-infektion [16,44,49,55].

Behandling av NSAID-orsakade sår i magsäck och tolvfingertarm

Endast fyra RCT-studier avseende läkningseffekter av sår i magsäck och tolvfingertarm uppfyller granskningskriterierna (Tabell 4). Olika orsaker till exklusion redovisas (Tabell 5). Effekten av misoprostol, en prostaglandin E₁-analog med syrahämmande respektive slemhinneskyddande verkan, har studerats i flera undersökningar [5,29].

Med misoprostol (200 mg x 4) läkte inom fyra veckor 69 procent av såren i magsäcken och 81 procent i tolvfingertarmen hos patienter som kvarstod på medicineringsmedel NSAID [68]. Ulcusläkningen i placebogruppen var 31 procent respektive 47 procent vid samma tidpunkt. Resultaten vid åttaveckorsuppföljningen var i stort sett desamma. Även med H₂-receptorantagonisten ranitidin (150 mg x 2) uppnåddes sårhäkning, som successivt ökade över tiden [47]. Studien visar också att

utsättande av NSAID medför en snabbare sårhäkning. Vid utvärdering efter åtta veckor var 95 procent av såren i magsäcken läkta, vilket är väsentligt högre än hos patienter som kvarstod på NSAID (63 procent). För sår i tolvfingertarmen är fynden analoga.

Två studier, OMNIUM och ASTRONAUT, omfattande tillsammans över 1 400 patienter som behandlades med NSAID under åtta veckor, har jämfört läkningseffekterna av omeprazol (20 mg x 1 och 40 mg x 1) med misoprostol (200 mg x 4) respektive med ranitidin (150 mg x 2) [32,92]. Studierna som har analog struktur redovisar läkning såväl av sår som erosioner. Sårhäkningen, såväl i magsäck som tolvfingertarm, var högre med omeprazol (20 mg x 1) än med misoprostol. Läkning av erosioner skedde däremot effektivare med misoprostol. Även jämfört med ranitidin var ulcusläkningen både i magsäck och tolvfingertarm högre med omeprazol (20 mg x 1). Med den dubbla omeprazoldosen (40 mg x 1) är sårhäkningen inte i någon av de två studierna högre än med den lägre dosen. Hos patienter med påvisad *H. pylori*-infektion var behandlingsresultaten generellt något bättre än då ingen infektion förelåg.

Dessa studier visar att omeprazol var effektivare än både misoprostol och ranitidin vad avser läkning av såväl duodenalsår som ventrikelsår [88]. Samtidigt var en betydande andel av patienterna (13–20 procent med ventrikelsår och 7–12 procent med duodenalsår) trots behandling med omeprazol inte ulcusfria inom åtta veckor. Om NSAID däremot seponerades var så gott som samtliga ulcus läkta inom motsvarande tid.

Förebyggande syrahämmande behandling vid terapi med NSAID

Profylaktisk behandling är aktuell huvudsakligen vid kroniska ledsjukdomar, såsom reumatoid artrit (ledgångsreumatism). Man kan skilja på primär och sekundär profylaktisk läkemedelsbehandling, t ex för att undvika magsår. Med primär profylax avses här att behandling med syrahämmare eller andra medel insätts när terapi med NSAID inleds. Med sekundär profylax avses att detta sker om dyspeptiska besvär eller ulcus redan föreligger [4].

Flertalet av de primärprofylaktiska studierna har företagits med misoprostol, varav en är placebokontrollerad och två jämförande, med ranitidin respektive sukralfat [2,27,62,76]. Samtliga dessa studier visar att under uppföljningstiden, som längst åtta eller tolv veckor, skyddar misoprostol framför allt för uppkomst av ulcus i magsäcken [13]. Vad avser duodenal-ulcus sågs ingen skillnad mellan misoprostol och ranitidin. Även i den mest omfattande studien – som pågick 24 veckor och inkluderade 8 800 patienter som behandlades med NSAID för kronisk reumatisk sjukdom – visade misoprostol en viss skyddande effekt [74]. Gastroskopi och övriga relevanta undersökningar företogs endast på kliniska grunder. Allvarliga magkomplikationer såsom blödning och perforation var 40 procent lägre i den grupp som erhöll aktiv terapi. En svaghet med studien är att en betydande andel, i misoprostolgruppen 42 procent och i placebo-gruppen 36 procent, exkluderades under studiens gång. Huvudorsakerna var i båda studiegrupperna mag–tarmbesvär och patienternas bristande följsamhet. Den huvudsakliga biverkan med misoprostol var i denna liksom andra studier diarré (39 procent).

Även famotidin (20 mg x 2 och 40 mg x 2) minskade risken för ulcus, såväl i tolvfingertarmen som i magsäcken [82]. I denna studie över 24 veckor utvecklades ulcus i magsäcken hos 20 procent och i tolvfingertarmen hos 13 procent av de placebobehandlade. Famotidin reducerade ulcuspåkomsten med nära 50 procent. I en placebokontrollerad studie över åtta veckor skyddade ranitidin (150 mg x 2) för utveckling av sår tolvfingertarmen, däremot inte i magsäcken. Slutligen skyddade misoprostol mer effektivt än sukralfat från ventrikelsår [2].

I en svensk multicenterstudie randomiserades patienter med kroniska ledsjukdomar till omeprazol (20 mg x 1) eller placebo under tre månaders medicinering med NSAID [20]. Endast patienter med tidigare dyspeptiska besvär eller sår ingick i undersökningen. Studien visade att färre ulcus (sammantaget i magsäcken och tolvfingertarmen) utvecklades efter omeprazol (4,7 procent) jämfört med efter placebo (16,7 procent). Ulcuspåkomsten var inte relaterad till samtidig infektion med *H. pylori*.

Fyra av de åtta utvärderbara studierna med sekundärprofylax rapporterade den totala frekvensen av sår oavsett lokalisering medan de övriga fyra studierna redovisade separat sår i magsäck respektive tolvfingertarm.

I den ovan relaterade OMNIUM-studien var remissionen av ulcus efter 24 veckor 61 procent i omeprazolgruppen, 48 procent i misoprostolgruppen och 27 procent i placebogruppen [32]. De gynsammare resultaten med omeprazol jämfört med misoprostol gällde enbart duodenalulcus. I ASTRONAUT-studien var fler patienter i den omeprazolbehandlade gruppen (72 procent) än i den ranitidinbehandlade (59 procent) i remission efter 24 veckor; den sekundärprofylaktiska effekten var väsentligen densamma för sår i magsäck och tolvfingertarm [92]. Med H₂-receptorantagonister var resultaten olikartade. Förebyggande effekt med famotidin konstaterades enbart vid ventrikelulcus och med ranitidin enbart vid duodenalulcus [19,39].

En viss skyddande effekt uppnås med omeprazol och misoprostol, som är likvärdig med avseende på magsäcken men mer fördelaktig med omeprazol vid sår i tolvfingertarmen [17]. Flera studier dokumenterar att hög ålder (> 75 år), tidigare ulcussjukdom och möjligen arthrossjukdom utgör prognostiskt ogynnsamma och oberoende riskfaktorer. Återfall i ulcus uppträder inte sällan vid fortsatt medicinering med NSAID.

Sammanfattning

Medicinering med NSAID innebär risk för sår, som vanligen är lokaliserade till magsäcken, och dyspeptiska besvär. Allvarliga, t o m livshotande, komplikationer såsom blödning och perforation förekommer, om än sällsynta. När behandling med NSAID är indicerad bör preparat med lägsta biverkningsrisk väljas och den lägsta effektiva doseringen användas.

Tre av fyra invändningsfria studier visar att risken för uppkomst av sår under NSAID-medicinering inte påverkas av samtidig infektion av *Helicobacter pylori*. I den resterande studien var ulcusuppkomsten signifikant lägre om *Helicobacter pylori* hade eradikerats. Stöd för profylaktisk behandling av *Helicobacter pylori* vid planerad eller pågående NSAID-medicinering saknas således för närvarande.

Det är visat i en studie med histamin-2-receptorantagonist att läkning av sår i magsäck och tolvfingertarm som uppträder under medicinering med NSAID sker betydligt snabbare om denna avbryts.

Ett fåtal studier belyser effekten på ulcisläkning under fortsatt NSAID-terapi. Samtliga behandlingsalternativ, histamin-2-receptorantagonister [67], protonpumpshämmare [63] och prostaglandin-analog (misoprostol) åstadkommer högre frekvens av ulcisläkning än placebo [7]. I jämförande studier med omeprazol och misoprostol respektive omeprazol och ranitidin leder behandling med omeprazol till effektivare läkning av såväl magsäck som tolvfingertarm. Misoprostol har visat bättre förmåga att läka erosioner i magsäckslemhinnan jämfört med omeprazol.

Av placebokontrollerade studier över lång tid och omfattande stora patientmaterial framgick att ASA i låg dos (75 mg) som primär- eller sekundärprofylax vid hjärt-kärlsjukdom medförde ringa men statistiskt förhöjd risk för allvarlig gastrointestinal blödning, även när patienter med aktuell eller tidigare ulcussjukdom uteslutits. En av studierna redovisar även att gastrointestinala besvär förkom något oftare under behandling med ASA.

Några studier som belyser skyddande effekt med syrahämmare eller andra läkemedel har vi inte kunnat identifiera. Kontrollerade studier har visat att ulcussjukdom kan förebyggas, såväl primär- som sekundärprofylaktiskt, med olika behandlingsalternativ men med något olika effektivitet [70]. I de få jämförande studierna som rapporterats har omeprazol visat bättre förebyggande effekt än misoprostol och ranitidin. Hög ålder, tidigare ulcusbesvär, samtidig behandling med kortison och antikoagulantia är riskfaktorer för utveckling av ulcus vid NSAID-medicinering. Förebyggande behandling med syrahämmare alternativt misoprostol bör övervägas till dessa patienter.

Tabell 1 Antal årligt försålda dygnsdoser (DDD) per 1 000 invånare och dag av NSAID.

Substans	DDD	År					
		1977	1980	1985	1990	1995	1998
Indometacin	0,1 g	4,74	5,02	3,28	2,29	1,43	1,08
Sulindak	0,4 g			0,83	0,73	0,32	0,18
Diklofenak	0,1 g			1,52	3,04	5,86	6,79
Piroxicam	20 mg			0,92	0,58	2,33	0,46
Ibuprofen	1,2 g	2,47	2,99	2,75	4,39	4,04	6,24
Naproxen	0,5 g	3,86	5,57	7,48	11,44	11,99	10,1
Nabumeton	1,0 g					0,42	0,43
Acetylsalicylsyra (ASA)	3,0 g	18,83	17,41	14,38	10,36	5,82	4,42

År där data saknas indikerar att substansen ej var registrerad i Sverige.

Substans=generiskt namn för kemiskt ämne som ingår i läkemedel som är registrerat i Sverige (se Appendix). DDD=defined daily dose, betecknar en klinisk dygnsdos som definierats av en internationell forskargrupp.

(Källa: Apotek AB / inleveransstatistiken)

Tabell 2 Anledning till exklusion av NSAID – *H. pylori*-studier.

Försteförfattare (år)	Ref.nr	Ej randomiserad/ ej blind studie	Utvärderar ej ulcus	Annan orsak
Shallcross TM (1990)	72		x	Blandad patientgrupp, huvudsakligen kronisk gastrit
Graham DY (1991)	26	x	x	
Heresbach D (1992)	37		x	
Loeb DS (1992)	54	x		Kontrollgrupp har ej genomgått endoskopi
Taha AS (1993)	81	x	x	

Tabell 3 Inverkan av *Helicobacter pylori* (H.p) på uppkomst av NSAID-orsakade sår.

Författare (år)	Ref. nr	Studietyyp	Antal pat.	HP+ %	Behandling	Uppf tid	Ulcus-uppkomst	Kommentar
Kim JG (1994)	42	Pros	181	51	NSAID	3 mån	GU/DU Hp+12/92 Hp-12/89	NS
Chan F (1997)	14	Rand	92	100	1) NSAID (47) 2) NSAID+ Vi/Te/Me (45)	8 v	12/47 3/45	Sign.

Inverkan av Hp för läkning av NSAID-orsakade sår under pågående NSAID-behandling.

Författare (år)	Ref. nr	Studietyyp	Antal pat.	HP+ %	Behandling	Uppf tid	Ulcus-uppkomst	Kommentar
Bianchi-Porro G (1996)	9	Rand/DB	100 (PU)	70	1) Hp+Ome/ Amo (36) 2) Hp+Ome (34) 3) Hp- Ome(30)	8v	28/35 28/32 22/27	NS
Hawkey CJ (1998)	33	Rand	285 (81 med PU)	100	1) Ome/ Amo/Kla (142) 2) Ome/ Pla/Pla (143)	3 mån	39/44 37/37	NS

Inverkan av Hp-infektion för återfall av NSAID-orsakade sår under pågående NSAID-behandling.

	Författare (år)	Ref. nr	Studietyyp	Antal pat.	HP+ %	Behandling	Uppf tid	Ulcus-uppkomst	Kommentar
	Bianchi-Porro G (1996)	9	Rand	62 (med tid PU)	54	1) Hp+ Ome/Amo (13) 2) Hp+Ome (18) 3) Hp-Ome (28)	6 mån	4/13 5/18 13/28	NS

Tabell 4 Anledning till exklusion av läknings- och profylaxstudier vid NSAID.

Försteförfattare (år)	Ref. nr	Typ av studie	Antal pat.	Behandling	Orsaker
Agrawal NM (1985)	1	Rand/DB	299	Mis	Dos-respons studie
Bolten W (1992)	11	Rand/DB	361	Mis	Fix. kombination
Melo Gomes JA (1993)	58	Rand/DB	643	Mis	Fix. kombination
Tildesley G (1993)	85	MCT	243	Ran	Antal patienter per behandlingsgrupp oklart
Simon B (1994)	75	MCT/DB	269	Nizat	Dos-respons studie
Hudson N (1997)	39	MCT/DB	104	Fam	Öppen studie

Förkortningar, se slutet av Tabell 6

Tabell 5 Randomiserade studier för läkning av magsår relaterade till NSAID.

Författare (år)	Ref.nr	Studietyp	Antal pat	Behandling	Ulcusläkn GU/DU (%)	Behandlingstid (veckor)	Kommentar
Roth S (1989)	68	MCT/DB	404	Mis 200 mgx4+NSAID Pla x4+NSAID	70/86 25/53	8	GU: signifikant skillnad mellan Mis och Pla
Lancaster- Smith Mj (1991)	47	MCT/RAND	190	Ran 150mgx2+NSAID Ran 150mgx2+uts NSAID	63/84 95/100	8	Ej sign. skillnad efter 4v med eller utan NSAID, men efter 8 veckor
Hawkey Cj (OMNIUM) (1998)	32	MCT/DB	535	Ome 20mgx1+NSAID	87/93	8	GU: signifikant skillnad mellan Ome (20 mg x 1) och Mis DU: signifikant skillnad Erosioner: högre läkning med Mis
Yeomans ND (ASTRONAUT) (1998)	92	MCT/DB	344	Ome 20mgx1+NSAID Ome 40mgx1+NSAID Ran 150mgx2+NSAID	84/92 87/88 64/81	8	GU: signifikanta skillnader mellan Ome och Ran DU: signifikant skillnad mellan Ome (20 mg x1) och Ran

Förkortningar, se slutet av Tabell 6

Tabell 6 Förebyggande av ulcus under kontinuerlig medicinering med NSAID i kontrollerade studier.

Primär profylax

Författare (år)	Ref. nr	Studietyyp	Antal patienter	Uppföljningstid (veckor)	Behandling	Ulcusuppkomst GU/DU (%)	Kommentar
Agrawal NM (1991)	2	MCT/SB	253	12	Mis 200 µg x 4 Suk 1 g x 4	1,6 16,0	Utvärderar endast GU, Signifikant skillnad
Graham DY (1993)	27	MCT/DB	455	12	Mis 200 µg x 4 PLA x 4	1,9/0,6 7,7/4,6	GU/DU signifikanta skillnader
Silverstein FE (1995)	74	MCT/DB	8843	24	Mis 200 µg x 4 Pla x 4	40	GI-komplikation Signifikant riskreduktion Bortfall: MIS 42 % PLA 37 %
Ekström P (1996)	20	MCT/DB	175	12	Ome 20 mg x 1 Pla x 1	4,7 16,8	PU signifikant skillnad

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6 *forts*

Författare (år)	Ref. nr	Studiety	Antal patienter	Uppfölj- ningstid (veckor)	Behandling	Ulceruppkomst GU/DU (%)	Kommentar
Raskin JB (1996)	62	MCT/DB	425	8	Mis 200 µg x 4 Ran 150 mg x 2	0,6/1,1 5,7/1,1	GU / DU GU signifikant skillnad
Taha AS (1996)	82	RAND/DB	285	24	Fam 20 mg x 2 Fam 40 mg x 2 Pla x 2	13/4 8/2 20/13	GU / DU GU signifikant skillnad med FAM 40mg x 2 DU signifikant skillnad med Båda doserna
Robinson MG (1989)	65	RAND/DB	144	8	Ran 150 mg x 2 Placebo x 2	10/0 12/8	GU/DU DU signifikant skillnad

Tabell 6 forts

Sekundär profylax

Författare (år)	Ref. nr	Studietyyp	Antal patienter	Uppfölj- ningstid (veckor)	Behandling	Ulceruppkomst GU/DU (%)	Kommentar
Ehsanullah RS (1988)	19	MCT/DB	261	8	Ran 150 mg x 2 Pla x 3	6,0/1,5 6/8	GU/DU DU signifikant skillnad
Agrawal NM (1995)	3	RAND/DB	195	52	Mis 200 µg x 4 Pla x 4	15 31	GU+DU signifikant skillnad
Simon LS (1996) (MUCOSA)	76	MCT/DB	242	8	Mis 200µg x 4 Pla x 4	2,3 3,1	GI-kompli- kationer Signifikant skillnad
Hudson N (1997)	39	RAND/DB	78	24	Fam 40 mg x 2 Pla x 2	19,1/7,9 41,4/16,7	GU/DU GU signifikant skillnad
Hawkey CJ (1998)	33	MCT/DB	725	24	Ome 20 mg x 1 Mis 200µg x 2 Pla	13/3 10/10 32/12	GU/DU GU : Ome och Mis signifikant effekt. DU: Ome signifikant effekt.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6 forts

Sekundär profylax

Författare (år)	Ref. nr	Studietyp	Antal patienter	Uppföljningstid (veckor)	Behandling	Ulceruppkomst GU/DU (%)	Kommentar
Yeomans ND (1998)	92	MCT/DB	425	24	Ome 20 mg x 1 Ran 150 mg x 2	5,2/0,5	GU/DU 16,3/4,2 Ome signifikant effekter över Ran

Förkortningar (i bokstavsordning)

Amo=amocillin
DB= dubbelblind (double blind)
DU=tolvringertarmssår (duodenal ulcer)
Fam=famotidin
GI=gastro-intestinala
GU=magsäckssår (gastric ulcer)
Kla=klaritromycin
MCT=multicenterstudie (multi center trial)
Me=metronidazol
Mis=misoprostol
Nizat=nizatidin
NS=inte signifikant
Ome=omeprazol
Pros=prospektiv
Pla=placebo
PU=peptiskt sår (peptic ulcer)
Ran=ranitidin
RAND=randomiserad
SB=single Blind
SUK=sukralfat
Te=tetracyklin
Vi=vismut

Referenser

1. Agrawal NM, Saffouri B, Kruss DM, Callison DA, Dajani EZ. Healing of benign gastric ulcer. A placebo-controlled comparison of two dosage regimens of misoprostol, a synthetic analog prostaglandin E1. *Dig Dis Sci* 1985;30 (11 suppl):164s-70s.
2. Agrawal NM, Roth S, Graham DY, White RH, Germain B, Brown JA, Stromatt SC. Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer. *Ann Intern Med* 1991;115:195-200.
3. Agrawal NM, van Kreckhove HE, Erhardt LJ, Geis GS. Misoprostol coadministered with diclofenac for prevention of gastroduodenal ulcers. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1125-31.
4. Agrawal NM, Aziz K. Prevention of gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Scand Rheumatol* 1998;25 Suppl 51:17-20.
5. Agrawal NM, Caldwell J, Kivitz AJ et al. Comparison of the upper gastrointestinal safety of Arthrotec 75 and nabumetone in osteoarthritis patients at high risk for developing nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal ulcers. *Clin Ther* 1999;21:659-47.
6. Aly A. NSAID inducerat ulcus och dess komplikationer. *Nord Med* 1997;112:195-97.
7. Bauer RF, Bianchi RG, Casler J, Goldstein B. Comparative mucosal protective properties of misoprostol, cimetidine, and sucralfate. *Dig Dis Sci* 1986;31 (2 suppl):81s-85s.
8. Bergman U, Wettermark B, Myrhed M, Arrhenius L. DU 90% nytt kvalitetsmått på läkemedelsförskrivningen. *Läkartidningen* 1998; 95:4237-42.
9. Bianchi Porro G, Parente F, Imbesi V et al. Role of *Helicobacter pylori* in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in longterm NSAID users. Response to omeprazole dual therapy. *Gut* 1996;39:22-26.
10. Bollini P, Rodriguez LAG, Gutthann SP, Walker AM. The impact of research quality and study design on epidemiologic estimates of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on upper gastrointestinal tract disease. *Arch Intern Med* 1992;152:1289-95.
11. Bolten W, Gomes JA, Head H, Geis GS. The gastroduodenal safety and efficacy of the fixed combination of diclofenac and misoprostol in the treatment of osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1992;31:753-58.
12. Brooks P. Use and Benefits of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Am J Med* 1998;104(3A):9s-13s;discussion 21s-22s.
13. Champion GD, Feng PH, Azuma T et al. NSAID-induced Gastrointestinal Damage, Epidemiology, Risk and Prevention, with an Evaluation of the Role of Misoprostol. An Asia-Pacific Perspective and Consensus. *Drugs* 1997;53:6-19.
14. Chan FK, Sung JJ, Chung SC et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter Pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350:975-79.
15. Cryer B, Redfern JS, Goldschmiedt M et al. Effect of aging on gastric and duodenal mucosal prostaglandin concentrations in

- humans. *Gastroenterology* 1992;102: 1118-23.
16. Cullen DJ, Hawkey GM, Greenwood DC et al. Peptic ulcer bleeding in the elderly: relative roles of *Helicobacter Pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1997;41:459-62.
 17. Cullen D, Bardhan KD, Eisner M et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Allment Pharmacol Ther* 1998;12:135-40.
 18. Donnelly MT, Hawkey CJ. Review article: Cox-II inhibitors – a new generation of safer NSAIDs? *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:227-36.
 19. Ehsanullah RS, Page MC, Tildesley G, Wood JR. Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *BMJ* 1988;297:1017-21.
 20. Ekström P, Carling L, Wetterhus S, 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* 1996;31:753-58.
 21. Fries JF, Williams CA, Bloch DA et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: Incidence and risk factor models. *Am J Med* 1991;91:213-22.
 22. Fries J. Toward an understanding of NSAID-related adverse events: the contribution of longitudinal data. *Scand J Rheumatol Suppl* 1996;102:3-8.
 23. Geis GS, Stead H, Wallemark CB, Nicholson PA. Prevalence of mucosal lesions in the stomach and duodenum due to chronic use of NSAID in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis, an interim report on prevention by misoprostol of diclofenac associated lesions. *J Rheumatol suppl* 1991;28:11-14.
 24. Geis GS. Update on clinical developments with celecoxib, a new specific COX-2 inhibitor: what can we expect? *J Rheumatol* 1999;26 Suppl 56:31-36.
 25. Gordon DA, Voudeouris CP, Wright (ed.). Proceedings PANLAR/EULAR Symposia. Latest Development in Arthritis Care: Advances in Prostaglandin Therapeutics. *J Rheumatol* 1991;18:suppl.28.
 26. Graham DY, Lidsky MD, Cox AM et al. Long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1991;100:1653-57.
 27. Graham DY, White RH, Moreland LW et al and the Misoprostol Study Group. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. *Ann Int Med* 1993;119:257-62.
 28. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991;114: 257-63.
 29. Gugler R, Mc Guigan JE, Soderquist K. Prostaglandins in the Upper Gastrointestinal Tract. Focus on Misoprostol. *Symp. Dig Dis Sci* 1986;31,2, suppl; 6-19.
 30. Guslandi M. Gastric toxicity of antiplatelet therapy with low-dose aspirin. *Drugs* 1997;53:1-5.
 31. Hawkey CJ. Gastroduodenal problems associated with non-steroidal, anti-inflam-

- matory drugs (NSAIDs). *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993;200:94-95.
32. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swanell AJ, Yeomans ND. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. (OMNI-UM). *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
33. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L et al. Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Lancet* 1998;352:1016-21.
34. Henry D, Johnston A, Dobson A, Duggan J. Fatal peptic ulcer complications and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and corticosteroids. *BMJ* 1987;295:1227-29.
35. Henry D, Dobson A, Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993;105:1078-88.
36. Henry D, Lim LY, Rodriguez LA et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-66.
37. Heresbach D, Raoul JL, Bretagne JF et al. Helicobacter pylori: a risk and severity factor of non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastropathy. *Gut* 1992;33:1608-11.
38. Hubbard RC, Mehlisch DR, Jasper DR et al. SC-58635, a highly selective inhibitor of COX-2, as effective analgesic in an acute post-surgical pain model. *J Invest Med* 1996;44:293A.
39. Hudson N, Taha AS, Russel RI et al. Famotidine for healing and maintenance in nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal ulceration. *Gastroenterology* 1997;112:1817-22.
40. Juul-Møller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992;340:1421-25.
41. Kaufman DW, Kelly JP, Sheehan JE et al. Nonsteroidals anti-inflammatory drug use in relation to major upper gastrointestinal bleeding. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:485-94.
42. Kim JG, Graham DY and The Misoprostol Study Group. Helicobacter pylori infection and development of gastric or duodenal ulcer in arthritic patients receiving chronic NSAID therapy. *Am J Gastroenterology* 1994;89:203-07.
43. Konturek SJ and Pawlik W. Physiology and pharmacology of prostaglandins. *Dig Dis Sci* 1986;31(2 Suppl):6s-19s.
44. Konturek JW, Dembinski A, Konturek SJ et al. Infection of Helicobacter pylori in gastric adaption to continued administration of aspirin in humans. *Gastroenterology* 1998;114:245-55.
45. Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Helicobacter pylori, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:2-17.
46. Laine L, Harper S, Simon T et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastro-

- duodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999;117:776-83.
47. Lancaster-Smith MJ, Jaderberg ME and Jackson DA. Ranitidine in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug associated gastric and duodenal ulcers. *Gut* 1991;32:252-55.
48. Langman MJ, Weil J, Wainwright P et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075-78.
49. Langtry HD, Wilde MI. Omeprazole. A review of its use in *Helicobacter Pylori* infection, gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcers induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs* 1998; 56(3):447-86.
50. Laporte JR, Carné X, Vidal X et al. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991;337:85-89.
51. Lee M, Feldman M. The aging stomach: implications for NSAID gastropathy. *Gut* 1997;41:425-26.
52. Lichtenstein DR, Syngal S, Wolfe MM. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Arthritis Rheum* 1995;38:5-18.
53. Lipsky PE. Specific COX-2 inhibitors in arthritis, oncology and beyond: where is the science headed? *J Rheumatol* 1999;26 Suppl 56:25-30.
54. Loeb DS, Talley NJ, Ahlquist DA et al. Long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastroduodenal injury: the role of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1992;102:1899-1905.
55. Marshall B. NSAIDs and *Helicobacter pylori*: therapeutic options (commentary). *Lancet* 1998;352:1001-03.
56. Martin MDF, Montgomery CE, Dobek AS et al. *Campylobacter pylori*, NSAIDs and Smoking: Risk factors for peptic ulcer disease. *Am Coll of Gastroenterology* 1998;84:1268-72.
57. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998;351:233-41.
58. Melo Gomes JA, Roth SH, Zeeh J et al. Double-blind comparison of efficacy and gastroduodenal safety of diclofenac/ misoprostol, piroxicam and naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:881-85.
59. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet* 1989;1:175-78.
60. Pincus T, Griffin M. Gastrointestinal Disease Associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: new insights from observational studies and functional status questionnaires. *Am J Med* 1991;91:209-11.
61. Piper JM, Wayne AR, Dougherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991;114:735-40.
62. Raskin JB, White RH, Jaszewski R et al. Misoprostol and ranitidine in the prevention

- of NSAID-induced ulcers: a prospective, double-blind, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1996;91:223-27.
63. Richardson P, Hawkey CJ and Stark WA. Proton pump inhibitors. Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. *Drugs* 1998;56:307-35.
64. The RISC GROUP. Risk of myocardial infarction during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336:827-30.
65. Robinson MG, Griffin JW Jr, Bowers J, Kogan FJ et al. Effect of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Dig Dis Sci* 1989;34:424-28.
66. Rodriguez LAG. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104:30s-34s.
67. Roth SH, Bennett RE, Mitchell SC, Hartman RJ. Cimetidine Therapy in non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Arch Intern Med* 1987;147:1798-1801.
68. Roth S, Agrawal N, Mahowald M et al. Misoprostol heals gastroduodenal injury in patients with rheumatoid arthritis receiving aspirin. *Arch Intern Med* 1989;149:775-79.
69. The Salt Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-dose trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischemic events. *Lancet* 1991; 338:1345-49.
70. Scheiman J, Isenberg J. Agents used in the prevention and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated symptoms and ulcers. *Am J Med* 1998;105 (5A):32s-38s.
71. Scott LJ, Lamb HM. Rofecoxib. *Drugs* 1999;58:499-505; discussion 506-07.
72. Shallcross TM, Rathbone BJ, Wyatt JL, Heatley RV. Helicobacter pylori associated chronic gastritis and peptic ulceration in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 1990;4:515-22.
73. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993;153 (14):1665-70.
74. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patient's with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1995;123:241-49.
75. Simon B, Muller P. Nizatidine in therapy and prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal ulcer in rheumatic patients. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;206:25-28.
76. Simon LS, Hatoum HT, Bittman RM et al. Risk factors for serious nonsteroidal-induced gastrointestinal complications: regression analysis of the MUCOSA trial. *Fam Med* 1996;28:204-10.
77. Singh G, Ramey DR, Morfeld D et al. Gastrointestinal tract complications of non-steroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1996;156:1530-36.
78. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol* 1999;26 suppl 56:18-24.

79. Soll AH, Weinstein WM, Kurata J, Mc Carthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1991;114:307-19.
80. Stalnikowicz-Darvasi R. Gastrointestinal bleeding during low-dose aspirin administration for prevention of arterial events. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:13-16.
81. Taha AS, Dahill S, Nakshabendi I et al. Duodenal histology, ulceration, and Helicobacter pylori in the presence or absence of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1993; 34:1162-66.
82. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996;334:1435-39.
83. Talley NJ, Evans JM, Fleming KC et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and dyspepsia in the elderly. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1345-50.
84. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk of primary intracerebral haemorrhage associated with aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs: case-control study. *Br Med J* 1999;318: 759-64.
85. Tildesley G, Ehsenulla RS, Wood JR. Ranitidine in the treatment of gastric and duodenal ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1993;32:474-78.
86. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol Suppl* 1996;102:9-21.
87. Vane JR. Mechanism of Action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104:2-8.
88. Walan A, Baden J-P, Classen M et al. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N Engl J Med* 1989;320:69-75.
89. Wallace JL. Selective COX-2 inhibitors: is the water becoming muddy? *TIPS* 1999; 20:4-6.
90. Weil J, Colin-Jones D, Langman M. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995;310:827-30.
91. Wolfe MM, Lichstenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-99.
92. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ASTRONAUT) *N Engl J Med* 1998;338:719-26.

13. Behandling av funktionell dyspepsi

Metodologiska aspekter

Funktionell dyspepsi är en uteslutningsdiagnos som ställs vid förekomst av smärta, värk eller obehag centrerad till den övre delen av buken och i avsaknad av organiska förändringar som kan förklara dessa. Såväl typen av symtom, som deras svårighetsgrad liksom omfattningen av de undersökningar som krävs för att utesluta organisk orsak till symtomen har varierat. Denna variation blir särskilt tydlig när undersökningar av effekter av behandling med läkemedel ska jämföras. Patienter med funktionell dyspepsi utgör inte någon homogen population utan lider sannolikt av flera olika slags sjukdomar vars natur inte närmare har kunnat karaktäriseras. Bedömning av undersökningar med olika behandlingar är helt beroende av hur den studerade patientgruppen är sammansatt. Nya diagnostiska metoder har lett till att några patientgrupper, som de med gastroesofageal refluxsjukdom, kunnat avskiljas från gruppen funktionell dyspepsi. Tidigare krav på endoskopiskt iakttagbar erosiv esofagit har inte bibehållits eftersom flertalet patienter med det som i dag förstås med gastroesofageal refluxsjukdom inte har erosiv esofagit. Diagnos ställs med ledning av typisk symtombild och den underliggande fysiologiska rubbningen kan påvisas med 24-timmars mätning av pH i matstrupen. En annan grupp är de som har förlångsammad tömning av magsäcken. Dessa är i dag inte någon väldefinierad grupp, men kan komma att bli det med ökande kunskap om magsäckens och tolvfingertarmens funktion. Många patienter med funktionell dyspepsi är infekterade med bakterien *Helicobacter pylori* som kan ge upphov till magsårssjukdomen. Dessa patienter har vanligen en kronisk magsäcksinflammation (gastrit), men de flesta har inte magsårssjukdomen. Upprepade undersökningar har inte kunnat påvisa något samband mellan förekomst av gastrit och dyspeptiska besvär men den möjliga betydelsen av *H. pylori* för funktionell dyspepsi har blivit livligt diskuterad.

De studier som inkluderades för analys av behandlingseffekter vid funktionell dyspepsi begränsades till studier med fler än 50 patienter som randomiserades till behandling i parallella grupper där endera gruppen fick placebo. Patienterna undersöktes med gastroskopi för att utesluta magsår respektive esofagit. Studier med så kallad cross-over design, dvs studier där patienterna erhöll behandling med såväl läkemedel som placebo under olika tidsperioder, exkluderades då denna design är otillförlitlig med hänsyn till läkemedlens effektduration.

Läkemedelsbehandling

Syrhämmande läkemedel

Behandling av funktionell dyspepsi med syrhämmande eller syraneutraliserande farmaka har studerats i sammanlagt 11 randomiserade placebo-kontrollerade studier med totalt 2 996 patienter (Tabell 1). Sju studier jämförde cimetidin och placebo medan tre studier jämförde ranitidin och placebo och en studie jämförde omeprazol och placebo. Två av studierna som jämförde cimetidin med placebo inkluderade också en grupp som erhöll behandling med antacida. Sjutton studier exkluderades från analysen därför att de omfattade 50 patienter eller patienter som inte genomgått gastroskopi, saknade placebobehandlad grupp för jämförelse eller hade en avvikande design med behandlingstid <en vecka eller så kallad cross-over design (Tabell 2).

Ingen studie visade att placebo hade signifikant bättre effekt än aktiv behandling. Fem av sju studier med cimetidin, 3/3 studier med ranitidin visade signifikant bättre effekt av H₂-blockerare jämfört med placebo. De åtta studier som påvisade en signifikant effekt av H₂-blockerare vid funktionell dyspepsi inkluderade, eller kan ha inkluderat patienter med endoskopinegativ refluxsjukdom, dvs gastroesofageal refluxsjukdom utan endoskopiskt påvisbar erosiv esofagit. Detta förhållande gör det svårt att bedöma den sanna effekten av H₂-blockerare vid ”äkta” funktionell dyspepsi. En studie hade specifikt exkluderat patienter med känd gastroesofageal refluxsjukdom [90], men ändå rapporterade 24 procent av patienterna att de hade halsbränna. I två studier [56,72], båda utan påvisbar effekt av H₂-blockerare, hade andelen patienter med refluxsymtom inte angivits.

Talley et al [91] redovisade två studier (Bond och Opera) som bägge hade utförts på samma sätt med tre parallella grupper som erhöll omeprazol 20 mg, omeprazol 10 mg respektive placebo. Studierna visade att en högre andel patienter blev helt symtomfria under behandling med omeprazol jämfört med placebo. Behandlingen var effektiv i undergrupperna med ulcusliknande dyspepsi (n=708) och refluxliknande dyspepsi (n=143) men inte i gruppen med dysmotilitetsliknande dyspepsi (n=291). Fördelningen av dyspepsipatienter mellan de tre undergrupperna ulcusliknande, refluxliknande och dysmotilitetsliknande dyspepsi är anmärkningsvärt sned vilket talar för att studien primärt sökte inkludera patienter med ulcusliknande dyspepsi. Andelen patienter med refluxsymtom i gruppen med ulcusliknande dyspepsi redovisades inte.

Nørrelund et al [73], Nyrén et al [72] och Gotthard et al [29] jämförde effekten av antacida och placebo på symtomen hos patienter med funktionell dyspepsi. Ingen skillnad i effekt kunde påvisas.

Sammantaget föreligger få data som stödjer hypotesen att syrahämmande medicinering skulle vara av värde för patienter med funktionell dyspepsi. De effekter som beskrivits synes huvudsakligen kunna tillskrivas patienter med endoskopinegativ refluxsjukdom som felaktigt klassificerats som funktionell dyspepsi.

Icke syrahämmande läkemedel

Förutom syrahämmande behandling har en lång rad olika mediciner prövats för att lindra symtomen vid funktionell dyspepsi. En grupp av läkemedel har rönt större intresse än andra och det är de så kallade prokinetiska läkemedlen. Den gemensamma angreppspunkten för dessa är mag-tarmkanalens rörelsemönster och särskilt magsäckens tömningshastighet. En annan grupp läkemedel som prövats vid funktionell dyspepsi är antikolinerga medel, dvs mediciner som blockerar effekten av signalsubstansen acetylkolin. Sådana medel är också syrahämmande och det är oklart om det är denna effekt eller medlens effekter på muskelsammandragningarna i mag-tarmkanalen som främst motiverar deras användning vid funktionell dyspepsi. De hypoteser om patogenetiska mekanismer vid funktionell dyspepsi som kan tänkas ligga till grund för att behandla med prokinetiska läkemedel respektive antikolinerga medel är oklara. Patogenesen till funktionell dyspepsi är inte känd och betydelsen

av små förändringar av mätbara parametrar för ventrikeltömning [78], tonus i ventrikelväggen [7] och elektrisk [42] respektive kontraktill aktivitet [101] i ventrikeln antrumdel är oklar.

Placebokontrollerade prövningar av olika läkemedel vid funktionell dyspepsi från perioden 1971–1993 sammanställdes utförligt av Veldhuyzen van Zanten et al [98]. I deras sammanställning redovisades nio studier av cisaprid [17,21,27,34,35,36,43,71,80], sju studier av domperidon [5,16,19,24,32,65,81], två studier av metoclopramid [16,46] samt sex studier av pirenzepin [14,25,40,83,86,96]. Sedan dess har ytterligare fem studier [2,12,30,51,103] av cisaprid vid funktionell dyspepsi publicerats.

Cisaprid

Det mest frekvent studerade läkemedlet vid funktionell dyspepsi är den substituerade benzamiden cisaprid som blockerar 5-HT₃ receptorer och fungerar som agonist för 5-HT₄ receptorer i det enteriska nervsystemet. I åtta studier publicerade före 1994 drog författarna slutsatsen att den symtomlindrande effekten av cisaprid var signifikant bättre än placebo. I fyra studier [17,21,27,34] fick varje patient pröva både placebo och cisaprid under olika perioder (cross-over design). Dosen cisaprid varierade från 4 mg x 3 till 10 mg x 3. Dessa fyra studier exkluderades pga design och i tre fall dessutom pga otillräcklig patientstorlek. Fyra studier [43,71,76,80] avsåg jämförelse av parallella grupper där den ena gruppen fick placebo och den andra fick cisaprid 5–10 mg x 3. Två av dessa [43,71] exkluderades pga otillräcklig storlek. Två studier [35,36], som omfattade material från en och samma studie visade bättre signifikant effekt efter två veckor men ingen skillnad i effekt efter fyra veckor. I fem studier [2,12,30,51,103] publicerade efter 1993 sågs signifikant bättre effekt av cisaprid i en studie [2] medan övriga studier inte kunde påvisa någon säkerställd skillnad mellan placebo och cisaprid 10–20 mg x 3 (Tabell 3).

Domperidon

Domperidon är en perifert verkande dopamin-receptorblockerare som inte finns registrerad i Sverige. Detta läkemedel har jämförts med placebo i sju studier [5,16,19,24,32,65,81]. Fyra av dessa [16,19,32,81] hade

cross-over design medan resterande tre studier [5,24,65] avsåg parallella grupper. De fyra studierna med cross-over design exkluderades, liksom två av de tre studierna på parallella grupper exkluderades pga otillräcklig storlek. Den enda kvarvarande studien [24] visade att domperidon medförde bättre symtomlindring än placebo.

Metoklopramid

Det äldsta läkemedlet med prokinetisk effekt är metoklopramid. Effekten åstadkoms genom blockering av perifera såväl som centrala receptorer för signalsubstansen dopamin. Modern dokumentation saknas för detta medel och endast två studier [16,46] har jämfört effekten av metoklopramid med placebo vid funktionell dyspepsi. En av dessa studier [46] exkluderades pga otillräckligt antal patienter, den andra [16] pga cross-over design.

Pirenzepin

Det antikolinerga medlet pirenzepin har specifik blockerande effekt på muskarin-M₁-receptorerna. Sex studier [14,23,40,87,90,99] jämförde effekten av pirenzepin med placebo hos patienter med funktionell dyspepsi. Tre av dessa [14,40,90] exkluderades pga otillräcklig storlek. Två studier [87,99] fann ingen skillnad mellan pirenzepin 50 mg x 2 och placebo medan en studie [23] fann att pirenzepin 50 mg x 2 var signifikant bättre än placebo (Tabell 4).

Sammanfattningsvis är de vetenskapliga bevisen för en symtomlindrande effekt vid dyspepsi av medel som påverkar motoriken i övre delen av mag-tarmkanalen svaga. För metoklopramid saknas vetenskapligt acceptabla studier och när det gäller domperidon finns det endast en studie som visar att detta medel har effekt på symtomen vid funktionell dyspepsi. Cisaprid och pirenzepin uppvisar motsägande resultat.

Eradikering av *H. pylori*

Det har förts en intensiv debatt kring frågan om behandling mot *H. pylori* ger lindring av symtomen hos patienter med funktionell dyspepsi.

Med behandling mot *H. pylori* avses syrahämmande medel i kombination med antibiotika i avsikt att bli av med *H. pylori* i magsäcken. I en sammanställning av resultaten från 19 olika studier genomförd av Armstrong [4], fann författaren att *H. pylori*-infektion var vanligare hos patienter med dyspepsi än hos populationen i övrigt. Samtliga *H. pylori*-infekterade patienter hade en kronisk magsäcksinflammation med varierande intensitet och utbredning. Däremot har inte något säkert samband påvisats mellan den inflammation som man ser vid mikroskopisk undersökning av vävnadsprov från magsäcken och förekomsten av dyspeptiska symtom [1,37,83,89,95].

Frågeställning

I denna genomgång ställs frågan huruvida det finns evidensbaserad (underbyggt med kvalitativt väl genomförda kontrollerade undersökningar) forskning som kan svara på frågan om eradikationsbehandling av *H. pylori*-infektionen och utläkning av den kroniska gastriten påverkar symtomen hos patienter med funktionell dyspepsi.

Resultat

En Medline-sökning genomfördes och följande kriterier tillämpades, utöver de som redovisats i kapitlet Principer för litteraturgranskning (Kapitel 9), för att en behandlingsstudie skulle få ingå i utvärderingen:

1. Patienterna måste ha undersökts med gastroskopi för att utesluta organisk förklaring till besvären.
2. Behandlingen fick inte bestå av enbart vismut (en tungmetall som i många år använts mot magbesvär), då denna terapi har mycket dålig förmåga att ta bort bakterierna och i sig kan ge en ospecifik symptomlindrande effekt. Blindningen försvaras av att vismut färgar avföringen svart och kan avslöja vilken behandling patienten fått.
3. Uppföljning efter behandling tidigast fyra veckor efter avslutad terapi för att undvika nedtryckning av bakteriemängden och inte total borttagning.

Sökningen identifierade 121 studier som avsåg dyspepsi och samtidig *H. pylori*-infektion varav endast 35 var behandlingsstudier. Med beaktande av ovan beskrivna utslutningskriterier utslöts 30 av dessa studier (Tabell 5). I några studier behandlades såväl patienter med som utan *H. pylori* med aktiv eradikation och utvärderades mot varandra. Andra studier jämförde patienter med *H. pylori* och lyckad eradikation med de med misslyckad eradikationsbehandling. I någon studie jämfördes endast symtomlindring i en grupp före och efter eradikationsbehandling och i många studier hade man brutit det ingående slumpmässiga urvalet och vid utvärderingen bildat nya grupper dit samtliga *H. pylori*-positiva respektive *H. pylori*-negativa patienter sammanfördes. Alla dessa metodologiska felaktigheter innebar att vårt material blev mycket litet. Vi krävde jämförande behandlingsstudier med placebokontroll och bibehållet slumpmässigt urval till jämförda behandlingar för att de skulle kunna ingå i utvärderingen.

Därefter återstod sex studier [9,62,77,88,91,93] av de 36 ursprungliga varav två var korttidsstudier, tre var studier med både lång och kort uppföljningstid och en studie hade enbart långtidsuppföljning (Tabell 6). Två studier jämförde vismutbehandling i ensamterapi mot kombinationsbehandling med en protonpumpshämmare och två olika antibiotika [77,88]. Eftersom vismutbehandling ensamt visar utläkningsfrekvenser av infektionen i 37 respektive 24 procent kan dessa grupper inte betraktas som placebobehandling. Därför återstår endast fyra placebokontrollerade studier vilka alla publicerades 1998 eller 1999 [9,41,62,91].

Dessa studier omfattar stora patientmaterial. McColl [62] studerade 318 patienter, Talley inkluderade 370 [92] respektive 337 [93] patienter och Blum [9] 328 patienter med dyspepsi och *H. pylori*-infektion. I dessa studier hade man två aktiva eradikationsbehandlingar och jämförde dessa med placebo/omeprazol alternativt enbart placebo. Eradikationsresultaten med aktiv behandling, 88 procent, 75 procent respektive 85 procent liksom placebo 4 procent, 5 procent och 3 procent var likvärdiga i de tre studierna. Talley och medarbetare inkluderade en korttidsuppföljning fyra veckor och 3 månader efter avslutad behandling som dock inte visade på någon signifikant skillnad i symtomlindring i de aktiva behandlingsarmarna.

Alla fyra studierna inkluderade uppföljning efter 12 månader. I McColls studie fann man symtomfrihet hos 21 procent i den aktiva behandlingsgruppen jämfört med 7 procent i placebogrupperna. Skillnaden var statistiskt signifikant men ännu mer uttalad hos patienter som var infekterade med en CagA (cytotoxin A) positiv *H. pylori*-stam. I de andra studierna skedde symtomutvärderingar vid såväl 6, 9 som 12 månader efter avslutad behandling och inte vid något tillfälle var skillnaden i symtomlindring statistiskt signifikant. Utvärderingen efter 12 månader visade att endast 24 procent av patienterna som fick aktiv behandling medan 22 procent av de som fick placebo var symtomfria. Delade man upp patientgrupperna i de med huvudsaklig magsårliknande smärta och de med mer diffusa magbesvär gav detta ingen förändring vad gäller symtomlindring av aktiv- eller placebobehandling (25 procent jämfört med 21 procent och 18 procent jämfört med 18 procent). I kommentarer till dessa tre studier påtalas osäkerhet i diagnostiken samt det onaturligt låga placebo svaret i McColls studie. Samtliga studier har liknande respons i aktiv behandling men det signifikanta utfallet i McColl och medarbetares studie förklaras av skillnader i placebogrupperna. Denna skillnad kan möjligen bero på att man använt olika symtomskalor för att utvärdera resultaten.

Den senast publicerade undersökningen genomfördes i USA [93]. I studien ingick 337 patienter utan magsår, men infekterade med *H. pylori* och besvärade av dyspepsi. Efter två veckors eradikeringsbehandling följdes patienterna med regelbundna kontroller under 1 år. Man fann i denna studie ingen skillnad i symtomlindring mellan behandlingsgrupp (46 procent) och placebogrupp (50 procent). Detta oavsett om patienterna hade blivit av med sin infektion eller inte. Inte heller förelåg någon skillnad i behandlingsresultat vid jämförelse av patienter med respektive utan kvarvarande inflammation i magsäcken efter 12 månader.

Mot dessa resultat kontrasterar fynden i en meta-analys av 28 studier omfattande inte enbart sådana som avrapporterats i refereebedomda artiklar utan även studier som redovisats i abstraktform [41]. Fem studier avsåg resultat med eradikeringsbehandling. I meta-analysen hade inte medtagits de tre ovannämnda stora studier som publicerats året innan [9,62,91]. Detta gör att man inte kan acceptera författarnas konklusion att eradikeringsbehandling medför symtomlindring för patienter med funktionell dyspepsi.

Diskussion

Vi har inte funnit någon säker effekt av syrahämmande, motorikstimulerande eller *H. pylori*-eradikerande behandling i gruppen med funktionell dyspepsi. Orsakerna till detta kan bl a stå att finna i okunskapen om sjukdomsmekanismerna vid detta tillstånd. Det förefaller osannolikt att symtomen vid funktionell dyspepsi förklaras av hypersekretion av saltsyra eller ökad känslighet i magsäckens eller tolvfingertarmens slemhinna för syra och syrahämmande behandling kan därför inte förväntas ge någon mätbar effekt i patientgruppen. Trots en för grupper av patienter mätbar reduktion av magsäckens tömningshastighet har motorikstimulerande medel inte medfört en säkerställd förbättring av symtomen. Förekomst av *H. pylori*-associerad gastrit hos en varierande andel av patienterna med funktionell dyspepsi har heller inte kunnat förklara symtomen och behandling av infektionen har inte medfört förbättring av symtomen. Vår ringa kunskap om orsaker och sjukdomsmekanismer vid funktionell dyspepsi tillåter oss inte i dag att peka på en lämplig angreppspunkt för läkemedel. Vi kan heller inte urskilja om funktionell dyspepsi förklaras av ett eller flera olika tillstånd. De diagnostiska landvinningar som nämndes inledningsvis i detta kapitel har gjort det möjligt att avskilja identifierbara diagnosgrupper från funktionell dyspepsi.

Vid bedömning av de ingående studierna har det varit viktigt att säkerställa att organisk förklaring till patienternas symtom uteslutits. Det är svårt att helt utesluta samtidig gastroesofagal refluxsjukdom (läckage av sur magsaft upp i matstrupen med risk för halsbränna och sura uppstötningar, med eller utan slemhinneskador) då gastroskopi inte avslöjar alla med denna åkomma utan bara de som utvecklat inflammatoriska skador i matstrupen. Dessa patienter kan ha en symtomlindrande effekt av terapier som innehåller syrahämmande terapier (t ex protonpumpshämmare). En större felkälla kan vara att studierna har tagit med patienter med magsårs-sjukdomen som vid undersökningen inte hade ett synligt sår och detta riskerar att ge ett bättre behandlingssvar för eradikationsterapi. Detta framkommer bl a i vissa långtidsstudier [25] där patienter med klassiska magsårssmärtor fick bättre symtomlindring men kan också förklara resultaten i andra studier.

Sammanfattning

Vetenskapliga bevis för symtomlindring med syrahämmande medel respektive medel som påverkar motoriken i övre delen av mag-tarmkanalen är svaga. Gynnsamma behandlingsresultat med syrahämmande medel i vissa studier förklaras av att en betydande andel av patienterna hade refluxsjukdom och inte funktionell dyspepsi i egentlig mening. Patienter med funktionell dyspepsi är bärare av *Helicobacter pylori* i samma eller obetydligt högre frekvens än personer med motsvarande magbesvär. Stöd saknas för att behandla patienter med funktionell dyspepsi med eradikering av *Helicobacter pylori*.

Det faktum att noga utförda studier inte visat någon effekt motsäger inte framtida utsikter att det finns undergrupper som kan behandlas effektivt. Detta förutsätter ökad kunskap om funktionell dyspepsi med avseende på orsaker och sjukdomsmekanismer.

Tabell 1 Randomiserade placebokontrollerade studier av syrahämmande behandling vid funktionell dyspepsi med mer än 50 patienter.

Författare (år)	Ref. nr	Antal pat	Effekt	Beh. tid	Dos	Andel med halsbränna
Talley (1986)	90	58	Cim>Pla*	4 v	200mg x 4	24%*
Nyrén (1986)	72	105	Cim=Ant=Pla*	3 v	400mg x 2 10ml x 7	inte angivet
Farup (1991)	20	115	Ran>Pla	6x1 v	150mg x 2	Hög
Saunders (1986)	82	221	Ran>Pla	6 v	150mg x 2	Hög
Delattre (1985)	15	414	Cim>Pla	4 v	200mg x 4	57%
Singal (1989)	86	56	Cim>Pla	4 v	400mg x 2	34%
Müller (1994)	68	511	Ran>Pla	4 v	150mg x 2	70%
Nesland (1985)	70	90	Cim>Pla	4 v	400mg x 2	72%
Lance (1986)	56	60	Cim=Pla	4 v	200mg x 5	inte angivet
Gotthard (1988)	29	118	Cim>Ant=Pla	5 v	400mg x 2 10ml x 4	47%
Talley (1998)	91	1 248	Ome>Pla	4 v	20mg x 2 10mg x 2	11% [†]

Förkortningar, se slutet av Tabell 6

* Efter exklusion av patienter med gastroesofageal refluxsjukdom

[†] Andel patienter med reflux-liknande dyspepsi

Tabell 2 Studier av syrahämmande eller syraneutraliserande behandling vid funktionell dyspepsi som exkluderades från analys.

Författare (år)	Ref. nr	≤40 patienter	Ej placebo	Annor orsak
LaBrooy (1978)	54	X		
Nørrelund (1980)	73			X
Mackinnon (1982)	59	X		
Bendtsen (1983)	6	X		
Kleveland (1985)	53	X		X
Kelbaek (1985)	50	X		
Olubuyide (1986)	75	X		
Guslandi (1986)	31	X	X	
Johannessen (1988)	44			X
Johannessen (1991)	45			X
Misra (1992)	66		X	
Archimandritis (1992)	3		X	
Jebbink (1993)	42	X		
Halter (1994)	33		X	
Hotz (1994)	39		X	
Carvalhinhos (1995)	11		X	
Jones (1997)	47		X	
Meineche-Schmidt (1997)	64			X

Förkortningar, se slutet av Tabell 6

Tabell 3 Randomiserade kontrollerade studier av cisaprid vid funktionell dyspepsi med fler än 50 patienter.

Författare (år)	Ref. nr	Antal pat	Effekt	Beh. tid	Dos
Rösch (1987)	80	109	Cis>Pla	4 v	10mg x 3
Hausken (1992)	35	111	Cis=Pla	4 v	10mg x 3
Van Outryve (1993)	76	53	Cis>Pla	2 v	10mg x 3
Kellow (1995)	51	61	Cis=Pla	4 v	10mg x 3
al-Quorain (1995)	2	89	Cis>Pla	4 v	10mg x 3
Champion (1997)	12	123	Cis=Pla	6 v	20mg x3 10mg x 3
de Groot (1997)	30	113	Cis=Pla	4 v	10mg x 3
Yeoh (1997)	103	76	Cis=Pla	4 v	10mg x 3

Förkortningar, se slutet av Tabell 6

Tabell 4 Randomiserade kontrollerade studier av pirenzepin vid funktionell dyspepsi med fler än 50 patienter.

Försteförfattare (år)	Ref. nr	Antal pat	Effekt	Beh. tid	Dos
Weberg (1988)	99	90	Pir=Pla	4 v	50mg x 2
Gad (1989)	23	104	Pir>Pla	4 v	50mg x 2
Smith (1990)	87	60	Pir=Pla	4 v	50mg x 2

Förkortningar, se slutet av Tabell 6

Tabell 5 Studier av eradikeringsbehandling för *H. pylori* hos patienter med dyspepsi som exkluderades från analys.

Försteförfattare (år)	Ref. nr	<50 pat.	Ej random. blindad eller placebokontr.	Enbart vismut	Uppföljning <4 veckor	Bruten randomisering
McNulty (1986)	63	x			x	
Borody (1987)	10		x		x	
Glupczynski (1988)	26	x			x	
Morgan (1988)	67	x				
Rokkas (1988)	79			x	x	
Lambert (1989)	55			x	x	
Loffeld (1989)	58			x	x	
Kang (1990)	48			x	x	
Kazi, (1990)	49			x	x	
Goh (1991)	28			x	x	
Bertschinger (1992)	8	x				
Holcombe (1992)	38				x	
Khanna (1992)	52			x	x	
Nafeeza (1992)	69	x			x	
Vaira (1992)	96				x	
Westblom (1992)	100	x				
Frazzoni (1993)	22	x		x		
Marschall (1993)	60			x		
O'Morain (1993)	74					x
Trespi (1994)	94		x			
Elta (1995)	18		x			
McCarthy (1995)	61					x
Cucchiara (1996)	13		x			
Lazzaroni (1996)	57	x				x
Sheu (1996)	85	x				
Schütze (1996)	84	x				
Velanovich (1996)	97	x				
Witteman (1997)	102		x			x
Gilvary (1997)	25					x

Förkortningar, se slutet av Tabell 6

Tabell 6 Randomiserade kontrollerade studier av effekten av eradikeringsbehandling för *H. pylori* hos patienter med funktionell dyspepsi.

Författare (år)	Ref.nr	inkl.pat.	Hp	Behandling (antal)	Tid	Kont.efter beh.	Erad %	Signif
Patchett (1991)	77	83	+	Vi(27) Me./Am(27) Vi./Me./Am(29)	4v 1v 4+1+1v	8v	37 56 55	NS
Stanescu (1996)	88	70	+	Vi./Am(35) Vi(35)	2v	8v	63 24	NS
McCull (1998)	62	318	+	Om/Me./Am(160) Om/Pla(158)	2v	12m	87 4	S
Talley (1998)	91	275	+	Om/Clar./Am Pla	1v	4v/3m/6m/9m/12m	85 4	NS
Blum (1998)	9	328	+	Om/Clar./Am Om	1v	2v/1m/3m/6m/9m/12m	75 3	NS
Talley (1999)	93	337	+	Ome/Clar./Amo(170)	2v	2v		

Förkortningar (i bokstavsordning)

Am=amoxicillin
 ANT=antacida
 CIM=cimetidin
 CIS=cisaprid
 Kla=clarithromycin
 Me=metronidazol
 NS=ej signifikant
 Om=omeprazol
 PIR=pirenzepin
 Pla=placebo
 RAN=ranitidin
 S=signifikant
 Vi=vismut

Referenser

1. Agreus L, Talley N. Challenges in managing dyspepsia in general practice. *Br Med J* 1997;315:1284-88.
2. al-Quorain A, Larbi EB, al-Shedoki F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cisapride in Saudi Arabs with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:531-34.
3. Archimandritis A, Tzivras M, Fertakis A, Emmanuel A, Laoudi F, Kalantzis N et al. Cisapride, metoclopramide, and ranitidine in the treatment of severe nonulcer dyspepsia. *Clin Ther* 1992;14:553-61.
4. Armstrong D. Helicobacter pylori infection and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol [Suppl]* 1996;215:38-47.
5. Bekhti A, Rutgeerts L. Domperidone in the treatment of functional dyspepsia in patients with delayed gastric emptying. *Postgrad Med J* 1979;55 Suppl 1:30-32.
6. Bendtsen F, Danø P, Gulddammer B, Remvig L, Krogsøe O. Cimetidin-behandling af røntgennegativ dyspepsi. *Ugeskr Laeger* 1983;145:3090-93.
7. Berstad A, Hauksen T, Gilja OH, Hveem K, Undeland KA, Wilhelmsen I, Haug TT. Gastric accommodation in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:193-97.
8. Bertschinger P, Brunner J, Flury R, Lammer F, Jost R, Hacki WH. Vergleich der Wirksamkeit von Omeprazol/Bismut-subcitrat oder Tripletherapie bei Helicobacter-pylori-Gastritis. Eine prospektive kontrollierte Studie. *Schweiz Med Wochenschr* 1992;122:1446-51.
9. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, Veldhuyzen van Zanten S, Labenz J, Stolte M, et al. Lack of effect of treating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339:1875-81.
10. Borody T, Daskalopoulos G, Brandl S, Carrick J, Hazell D. Dyspeptic symptoms improve following eradication of gastric Campylobacter pyloridis. *Gastroenterology* 1987;92:1324.
11. Carvalhinhos A, Fidalgo P, Freire A, Matos L. Cisapride compared with ranitidine in the treatment of functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:411-17.
12. Champion MC, MacCannell KL, Thomson ABR, Tanton R, Eberhard S, Sullivan SN, Archambault A. A double-blind randomized study of cisapride in the treatment of nonulcer dyspepsia. *Can J Gastroenterol* 1997;11:127-34.
13. Cucchiara S, Salvia G, Az-Zeqeh N, D'Armiento FD, De Petra MR, Rapagiolo S et al. Helicobacter pylori gastritis and non-ulcer dyspepsia in childhood. Efficacy of one-week triple antimicrobial therapy in eradicating the organism. *Ital J Gastroenterol* 1996;28: 430-35.
14. Dal Monte PR, D'Imperio N, Accardo P, Daniotti S. Pirenzepine in non-ulcer dyspepsia. A double-blind, placebo controlled trial. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1982;72: 247-50.
15. Delattre M, Malesky M, Prinzie A. Symptomatic treatment of non-ulcer dyspepsia with cimetidine. *Curr Ther Res* 1985;37:980-91.

16. DeLoose F. Domperidone in chronic dyspepsia: A pilot open study and a multicentre general practice cross-over comparison with metoclopramide and placebo. *Pharmatherapeutica* 1979;2:140-46.
17. Deruyttere M, Lepoutre L, Heylen H, Samain H, Pennoit H. Cisapride in the management of chronic functional dyspepsia: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 1987;10:44-51.
18. Elta GH, Scheiman JM, Barnett JL, Nostrant TT, Behler EM, Crause I, Appelman HD. Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* treatment in non-ulcer dyspepsia patients. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1089-93.
19. Englert W, Schlich D. A double-blind crossover trial of domperidone in chronic postprandial dyspepsia. *Postgrad Med J* 1979;55 Suppl 1:28-29.
20. Farup PG, Larsen S, Ulshagen K, Osnes M. Ranitidine for non-ulcer dyspepsia. A clinical study of the symptomatic effect of ranitidine and a classification and characterization of the responders to treatment. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1209-16.
21. François J, De Nutte N. Nonulcer dyspepsia: Effect of the gastrointestinal prokinetic drug cisapride. *Curr Ther Res* 1987; 41:891-98.
22. Frazzoni M, Lonardo A, Grisendi A, Della Casa G, Pulvirenti M, Ferrari AM, Di Gregorio C, Melini L. Are routine duodenal and antral biopsies useful in the management of "functional" dyspepsia? A diagnostic and therapeutic study. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:101-08.
23. Gad A, Dobrilla G. *Campylobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. 1. The final results of a double-blind multicentre trial for treatment with pirenzepine in Italy. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989;167:39-43.
24. van Ganse W, Van Damme L, Van de Mierop L, Deruyttere M, Lauwers W, Coenegrachts J. Chronic dyspepsia: Double-blind treatment with domperidone (R 33 812) or a placebo. A multicentre therapeutic evaluation. *Curr Ther Res* 1978;23:695-701.
25. Gilvarry J, Buckley MJ, Beattie S, Hamilton H, O'Morain CA. Eradication of *Helicobacter pylori* affects symptoms in non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:535-40.
26. Glupczynski Y, Burette A, Labbe M, Deprez C, De Reuck M, Deltenre M. *Campylobacter pylori*-associated gastritis: a double-blind placebo-controlled trial with amoxicillin. *Am J Gastroenterol* 1988;83: 365-72.
27. Goethals C, Van de Mierop L. Cisapride in the treatment of chronic functional dyspepsia. Results of a double-blind placebo-controlled crossover study. *Curr Ther Res* 1987;42:261-67.
28. Goh KL, Parasakthi N, Peh SC, Wong NW, Lo YL, Puthucheary SD. *Helicobacter pylori* infection and non-ulcer dyspepsia: the effect of treatment with colloidal bismuth subcitrate. *Scand J Gastroenterol* 1991;26: 1123-31.
29. Gotthard R, Bodemar G, Brodin U, Jönsson KA. Treatment with cimetidine, antacid, or placebo in patients with dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:7-18.
30. de Groot GH, de Both PS. Cisapride in functional dyspepsia in general practice. A placebo-controlled, randomized, double-

- blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:193-99.
31. Guslandi M, Nannini D, Passaretti S, Ballarin E. Confronto tra sucralfato e ranitidina nel trattamento della dispepsia non ulcerosa. *Clin Ter* 1986;119:289-92.
32. Haarmann K, Lebkuchner F, Widmann A, Kief W, Esslinger M. A double-blind study of domperidone in the symptomatic treatment of chronic post-prandial upper gastrointestinal distress. *Postgrad Med J* 1979;55 Suppl 1:24-27.
33. Halter F, Miazza B, Brignoli R. Cisapride or cimetidine in the treatment of functional dyspepsia. Results of a double-blind, randomized, Swiss multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:618-23.
34. Hannon R. Efficacy of cisapride in patients with nonulcer dyspepsia. A placebo-controlled study. *Curr Ther Res* 1987;42: 814-22.
35. Hausken T, Berstad A. Cisapride treatment of patients with non-ulcer dyspepsia and erosive prepyloric changes. A double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:213-17.
36. Hausken T, Berstad A. Wide gastric antrum in patients with non-ulcer dyspepsia. Effect of cisapride. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:427-32.
37. Hoffenberg P, Contreras L, Reyes V, Giglio M, Ossa P, Weitz C. Dispepsia no ulcerosa: relaciones entre sintomatologia, gastritis y *Helicobacter pylori*. *Rev Med Chile* 1994;122:777-81.
38. Holcombe C, Thom C, Kaluba J, Lucas SB. *Helicobacter pylori* clearance in the treatment of non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:119-23.
39. Hotz J, Plein K, Bunke R. Wirksamkeit von Ranitidin beim Reizmagensyndrom (funktionelle Dyspepsie) im Vergleich zu einem Antacidum. *Med Klin* 1994;89:73-80,107.
40. Hradsky M, Wikander M. Effect of pirenzepine in the treatment of non-ulcer dyspepsia. A double-blind study. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1982;72:251-54.
41. Jaakkimainen L, Boyle E, Tudiver F. Is *Helicobacter pylori* associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis. *BMJ* 1999; 319:1040-44.
42. Jebbink HJ, Smout AJ, van Berge Henegouwen GP. Ranitidine vooral werkzaam bij functionele dyspepsie met klachten passend bij refluxziekten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:1772-75.
43. Jian R, Ducrot F, Ruskone A, Chaussade S, Rambaud JC, Modigliani R et al. Symptomatic, radionuclide and therapeutic assessment of chronic idiopathic dyspepsia. A double-blind placebo-controlled evaluation of cisapride. *Dig Dis Sci* 1989;34:657-64.
44. Johannessen T, Fjøsne U, Kleveland PM, Halvorsen T, Kristensen P, Løge I et al. Cimetidine responders in non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:327-36.
45. Johannessen T, Kristensen P, Petersen H, Fosstvedt D, Løge I, Kleveland PM, Dybdahl J. The symptomatic effect of 1-day treatment periods with cimetidine in dyspepsia. Combined results from randomized, controlled, single-subject trials. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:974-80.
46. Johnson AG. Controlled trial of metoclopramide in the treatment of flatulent dyspepsia. *Br Med J* 1971;2:25-26.

47. Jones RH, Baxter G. Lansoprazole 30 mg daily versus ranitidine 150 mg b.d. in the treatment of acid-related dyspepsia in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:541-46.
48. Kang JY, Tay HH, Wee A, Guan R, Math MV, Yap I. Effect of colloidal bismuth subcitrate on symptoms and gastric histology in non-ulcer dyspepsia. A double blind placebo controlled study. *Gut* 1990; 31:476-80.
49. Kazi JI, Jafarey NA, Alam SM, Zuberi SJ, Kazi AM, Qureshi H, Ahmed W. A placebo controlled trial of bismuth salicylate in *Helicobacter pylori* associated gastritis. *JPMA J Pak Med Assoc* 1990;40:154-56.
50. Kelbaek H, Linde J, Eriksen J, Mungaard S, Moesgaard F, Bonnevie O. Controlled clinical trial of treatment with cimetidine for non-ulcer dyspepsia. *Acta Med Scand* 1985;217:281-87.
51. Kellow JE, Cowan H, Shuter B, Riley JW, Lunzer MR, Eckstein RP et al. Efficacy of cisapride therapy in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:153-60.
52. Khanna MU, Abraham P, Nair NG, Mistry FP, Vora IM. Colloidal bismuth subcitrate in non-ulcer dyspepsia. *J Postgrad Med* 1992;38:106-08.
53. Kleveland PM, Larsen S, Sandvik L, Kristensen P, Johannessen T, Hafstad PE et al. The effect of cimetidine in non-ulcer dyspepsia. Experience with a multi-cross-over model. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:19-24.
54. LaBrooy S, Lovell D, Misiewicz J. The treatment of non-ulcer dyspepsia. In: Wastell C, Lance P, eds. *Cimetidine. The Westminster Hospital symposium*. London: Churchill & Livingstone, 1978:131-40.
55. Lambert JR, Dunn K, Borromeo M, Korman MG, Hansky J. *Campylobacter pylori*—a role in non-ulcer dyspepsia? *Scand J Gastroenterol [Suppl]* 1989;160:7-13.
56. Lance P, Wastell C, Schiller KF. A controlled trial of cimetidine for the treatment of nonulcer dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:414-18.
57. Lazzaroni M, Bargiggia S, Sangaletti O, Maconi G, Boldorini M, Bianchi Porro G. Eradication of *Helicobacter pylori* and long-term outcome of functional dyspepsia. A clinical endoscopic study. *Dig Dis Sci* 1996;41:1589-94.
58. Loffeld RJ, Potters HV, Stobberingh E, Flendrig JA, van Spreuwel JP, Arends JW. *Campylobacter* associated gastritis in patients with non-ulcer dyspepsia: a double blind placebo controlled trial with colloidal bismuth subcitrate. *Gut* 1989;30:1206-12.
59. Mackinnon M, Willing RL, Whitehead R. Cimetidine in the management of symptomatic patients with duodenitis: a double-blind controlled trial. *Dig Dis Sci* 1982;27:217-19.
60. Marshall BJ, Valenzuela JE, McCallum RW, Dooley CP, Guerrant RL, Cohen H et al. Bismuth subsalicylate suppression of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia a double-blind placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 1993;38:1674-80.
61. McCarthy C, Patchett S, Collins RM, Beattie S, Keane C, O'Morain C. Long-term prospective study of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1995;40:114-19.
62. McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A et al. Symptomatic benefit from eradicating

- Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. *New Engl J Med* 1998;339:1869-74.
63. McNulty CA, Gearty JC, Crump B, Davis M, Donovan IA, Melikian V et al. *Campylobacter pyloridis* and associated gastritis: investigator blind, placebo controlled trial of bismuth salicylate and erythromycin ethylsuccinate. *Br Med J (Clin Res)* 1986;293:645-49.
64. Meineche-Schmidt V, Krag E. Relief of symptoms in patients with reflux or ulcer-like dyspepsia after two weeks treatment with either omeprazole, cimetidine, or placebo – A Danish multicenter trial in general practice. *Eur J Gen Pract* 1997;3:125-30.
65. van de Mierop L, Rutgeerts L, Van den Langenberg B, Staessen A. Oral domperidone in chronic postprandial dyspepsia. A double-blind placebo-controlled evaluation. *Digestion* 1979;19:244-50.
66. Misra SP, Dwivedi M, Misra V, Agarwal SK. Sucralfate versus ranitidine in non-ulcer dyspepsia: results of a prospective, randomized, open, controlled trial. *Indian J Gastroenterol* 1992;11:7-8.
67. Morgan D, Kraft W, Bender M, Pearson A. Nitrofurans in the treatment of gastritis associated with *Campylobacter pylori*. The Gastrointestinal Physiology Working Group of Cayetano Heredia and The Johns Hopkins Universities. *Gastroenterology* 1988;95:1178-84.
68. Müller P, Hotz J, Franz E, Simon B. Ranitidine in the treatment of non-ulcer dyspepsia. A placebo-controlled study in the Federal Republic of Germany. *Arzneimittelforschung* 1994;44:1130-32.
69. Nafeeza MI, Shahimi MM, Kudva MV, Ahmad H, Isa MR, Sood IM et al. Evaluation of therapies in the treatment of *Helicobacter pylori* associated non-ulcer dyspepsia. *Singapore Med J* 1992;33:570-74.
70. Nesland AA, Berstad A. Effect of cimetidine in patients with non-ulcer dyspepsia and erosive prepyloric changes. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:629-35.
71. de Nutte N, Van Ganse W, Witterhulghé M, Defrance P. Relief of epigastric pain in nonulcer dyspepsia: controlled trial of the promotility drug cisapride. *Clin Ther* 1989;11:62-68.
72. Nyrén O, Adami HO, Bates S, Bergström R, Gustavsson S, Lööf L, Nyberg A. Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1986;314:339-43.
73. Nørrelund N, Helles A, Schmiegelow M. Ukarakteristisk dyspepsi i almen praksis. *Ugeskr Laeger* 1980;142:1750-53.
74. O'Morain C, Gilvarry J. Eradication of *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol [Suppl]* 1993;196:30-33.
75. Olubuyide IO, Ayoola EA, Okubanjo AO, Atoba MA. Non-ulcer dyspepsia in Nigerians clinical and therapeutic results. *Scand J Gastroenterol [Suppl]* 1986; 124:83-87.
76. van Outryve M, De Nutte N, Van Eeghem P, Gooris JP. Efficacy of cisapride in functional dyspepsia resistant to domperidone or metoclopramide: a double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993;195:47-52; discussion 52-53.

77. Patchett S, Beattie S, Leen E, Keane C, O'Morain C. Eradicating *Helicobacter pylori* and symptoms of non-ulcer dyspepsia. *Br Med J* 1991;303:1238-40.
78. Quartero AO, de Wit NJ, Lodder AC, Numans ME, Smout AJ, Hoes AW. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1998;43:2028-33.
79. Rokkas T, Pursey C, Uzoehina E, Dorrington L, Simmons NA, Filipe MI, Sladen GE. Non-ulcer dyspepsia and short term De-Nol therapy: a placebo controlled trial with particular reference to the role of *Campylobacter pylori*. *Gut* 1988;29:1386-91.
80. Rösch W. Cisapride in non-ulcer dyspepsia. Results of a placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:161-64.
81. Sarin SK, Sharma P, Chawla YK, Gopinath P, Nundy S. Clinical trial on the effect of domperidone on non-ulcer dyspepsia. *Indian J Med Res* 1986;83:623-28.
82. Saunders JH, Oliver RJ, Higson DL. Dyspepsia: incidence of non-ulcer dyspepsia in a controlled trial of ranitidine in general practice. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:665-68.
83. Schlemper RJ, van der Werf SD, Vandenbroucke JP, Biemond I, Lamers CB. Nonulcer dyspepsia in a Dutch working population and *Helicobacter pylori*. Ulcer history as an explanation of an apparent association [see comments]. *Arch Intern Med* 1995;155:82-87.
84. Schütze K, Hentschel E, Hirschl AM. Clarithromycin or amoxicillin plus high-dose ranitidine in the treatment of *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:41-46.
85. Sheu BS, Lin CY, Lin XZ, Shiesh SC, Yang HB, Chen CY. Long-term outcome of triple therapy in *Helicobacter pylori*-related nonulcer dyspepsia: a prospective controlled assessment. *Am J Gastroenterol* 1996;91:441-47.
86. Singal AK, Kumar A, Broor SL. Cimetidine in the treatment of non-ulcer dyspepsia: results of a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 1989;11:390-97.
87. Smith PM, Troughton AH, Gleeson F, Walters J, McCarthy CF. Pirenzepine in non-ulcer dyspepsia: a double-blind multi-centre trial. *J Int Med Res* 1990;18:16-20.
88. Stanescu A, Mayer D, Gabard B, Jost G, Baczako K, Dragici A, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori*-Eradikationstherapie mit einer Wismutziträt/Amoxicillin-Kombinationstablette. *Leber Magen Darm* 1996;26:32-36.
89. Strauss RM, Wang TC, Kelsey PB, Compton CC, Ferraro MJ, Perez-Perez G et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with dyspeptic symptoms in patients undergoing gastroduodenoscopy. *Am J Med* 1990;89:464-69.
90. Talley NJ, McNeil D, Hayden A, Piper DW. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of cimetidine and pirenzepine in nonulcer dyspepsia. *Gastroenterology* 1986;91:149-56.
91. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P, Duckworth M, Räisänen P, Pap A et al.

- Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12: 1055-65.
92. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Racs I, Bolling-Sternevald E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months follow up. *Brit Med J* 1999; 318: 833-37.
93. Talley NJ, Vakil N, Ballard D 2nd, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999; 341:1106-11.
94. Trespi E, Broglia F, Villani L, Luinetti O, Fiocca R, Solcia E. Distinct profiles of gastritis in dyspepsia subgroups. Their different clinical responses to gastritis healing after *Helicobacter pylori* eradication. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:884-88.
95. Tsega E, Gebre W, Manley P, Asfaw T. *Helicobacter pylori*, gastritis and non-ulcer dyspepsia in Ethiopian patients. *Ethiop Med J* 1996;34:65-71.
96. Vaira D, Holton J, Ainley C, Falzon M, Osborn J, D'Anna L et al. Double blind trial of colloidal bismuth subcitrate versus placebo in *Helicobacter pylori* positive patients with non-ulcer dyspepsia. *Ital J Gastroenterol* 1992;24:400-04.
97. Velanovich V. A prospective study of *Helicobacter pylori* nonulcer dyspepsia. *Mil Med* 1996;161:197-99.
98. Veldhuyzen van Zanten SJ, Cleary C, Talley NJ, Peterson TC, Nyrén O, Bradley LA et al. Drug treatment of functional dyspepsia: a systematic analysis of trial methodology with recommendations for design of future trials. *Am J Gastroenterol* 1996;91:660-73.
99. Weberg R, Berstad A. Low-dose antacids and pirenzepine in the treatment of patients with non-ulcer dyspepsia and erosive prepyloric changes. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:237-43.
100. Westblom TU, Madan E, Subik MA, Duriex DE, Midkiff BR. Double-blind randomized trial of bismuth subsalicylate and clindamycin for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:249-52.
101. Wilmer A, Van Cutsem E, Andrioli A, Tack J, Coremans G, Janssens J. Ambulatory gastrojejunal manometry in severe motility-like dyspepsia: lack of correlation between dysmotility, symptoms, and gastric emptying. *Gut* 1998;42:235-42.
102. Witteman EM, Hazenberg BP, Haeck PW, Tan TG, Koch PH, Dekkers CP et al. Comparison of pantoprazol-based dual and triple therapies for H-pylori eradication: Effects on symptoms in nonulcer dyspepsia patients. *Gut* 1997;41:A199-A200.
103. Yeoh KG, Kang JY, Tay HH, Gwee KA, Tan CC, Wee A et al. Effect of cisapride on functional dyspepsia in patients with and without histological gastritis: a double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:13-18.

14. Föreligger ökad risk för magsäckscancer hos personer som är bärare av *Helicobacter pylori*?

Bakgrund

Trots en dramatisk minskning under de senaste decennierna är magsäckscancer fortfarande den femte vanligaste cancerdödsorsaken i Sverige. Den snabba nedgången, de tydliga skillnaderna mellan successiva födelsekohorter (födelsekohort = alla som är födda under ett bestämt tidsintervall, t ex. ett bestämt år eller 5-årsintervall) [21], de stora regionala skillnaderna i förekomst och förändringarna i insjuknandemönster, som inträffar i befolkningsgrupper som flyttat mellan hög- och lågriskområden, talar för att en stor del av alla magcancerfall kan tillskrivas omgivningsfaktorer.

Redan i sina första preliminära rapporter spekulerade Warren & Marshall (1983) om *H. pylori*:s roll i magsäckscancers genes [68]. Flera efterföljande epidemiologiska studier bekräftade ett samband mellan *H. pylori*-infektion och magsäckscancerrisk [48]. Med hänvisning till sambandets styrka och konsistens klassificerade International Agency for Research on Cancer (IARC) år 1994 *H. pylori* som ett humant carcinogen (cancerframkallande agens) [27].

Det är möjligt att IARC:s beslut var något förhastat eftersom det enbart byggde på observationella epidemiologiska uppgifter. Mekanismerna bakom *H. pylori*:s cancerframkallande förmåga är fortfarande väsentligen okända. Avgörande bevis för ett orsakssamband saknas ännu, både epidemiologiskt och tumörbiologiskt. En rad frågor måste besvaras innan det är säkerställt att *H. pylori* har en väsentlig roll i cancerutvecklingen hos människa. Varför har kvinnor en insjuknandefrekvens i magcancer som bara är hälften så hög som männens, när förekomsten av *H. pylori*-infektion är ungefär lika hög hos båda könen och det inte finns några påtagliga könsskillnader vad gäller andra kända riskfaktorer? Varför är den sammantagna risken för insjuknande i magsäckscancer före 75 års

ålder 1,44 procent bland män och 0,68 procent bland kvinnor [52] när den sammantagna risken för att bli smittad med *H. pylori* är mer än 60 procent bland svenskar födda före 1930? Varför har tolvfingertarmssårspatienter, som nästan undantagslöst är infekterade med *H. pylori*, 40 procent lägre risk för magcancer jämfört med bakgrundsbefolkningen med samma kön och ålder [23]?

Om *H. pylori* skulle vara cancerframkallande agens hos människa motiverar detta till förebyggande åtgärder, bl a screening av *H. pylori*, vilket kan antas medföra stora sjukvårdskostnader. Det är således av mycket stor betydelse att informationsunderlaget är korrekt. Eftersom litteraturen om sambandet mellan *H. pylori*-infektion och magcancer mångdubblats sedan IARC-monografien publicerades 1994 är det motiverat att återigen sammanställa all tillgänglig information i syfte att besvara frågan om de nya studierna stärkt hypotesen om *H. pylori*'s roll, eller om det är befogat med en omprövning. I det följande begränsas diskussionen till adenocarcinom i magsäcken. Denna histologiska typ svarar för 98 procent av alla ventrikeltumörer. Ett mer odiskutabelt samband verkar föreligga mellan *H. pylori*-infektion och non-Hodgkin-lymfom av MALT-typ i magsäcken [71], där behandling av infektionen faktiskt kan leda till tillbakabildning av tumören. Då de sistnämnda tumörerna bara svarar för cirka 1 procent av alla magsäckstumörer är de så sällsynta att allmänna profylaktiska åtgärder aldrig kan bli kostnadseffektiva.

Material och metod

Medline avsöktes avseende kombinationen "Helicobacter pylori or Campylobacter pyloridis and stomach neoplasm" under åren 1982 t o m mars 1998. Utifrån titlar och abstracts valdes alla arbeten som redovisade *H. pylori*-förekomst hos magcancerpatienter i relation till förekomsten i någon form av referensgrupp. Dessutom utvaldes studier som relaterade förekomst av *H. pylori*-infektion i befolkningsgrupper till insjuknandefrekvens eller dödlighet i magcancer i samma grupper (ekologiska jämförelser). De utvalda arbetenas referenslistor genomsöktes likaledes efter liknande arbeten som missats i den ursprungliga Medline-sökningen.

De identifierade arbetena värderades sedan vad avser studiedesignens giltighet (intern validitet). De indelades därefter i fyra grupper alltefter sitt bevisvärde:

Grupp I (starkast bevisvärde): Kohortstudier med exponeringsinformation om *H. pylori* insamlad före insjuknandet i ventrikelcancer. Dessa studier är överlägsna därför att de minskar risken för misstolkning av omvänd kausalitet (dvs att ventrikelcanceren orsakat infektionen och inte tvärtom). Dessutom minskar risken för sådana systematiska fel som följer av selektiv felklassificering (underskattning) av exponeringen hos cancerfallen; tvärsnittsstudier t ex Farinati 1993 [15] och Masci 1996 [43] har visat att förekomsten av såväl histologiskt som serologiskt påvisbar *H. pylori*-infektion avtar med ett alltmer avancerat pre-malignt stadium (förstadium till cancer). Det förefaller alltså som om *H. pylori*-infektionen tenderar att spontanläka hos de personer, som utvecklar ventrikelcancer (troligen till följd av en allt ogästvänligare miljö för bakterien). En sådan spontanläkning ses sällan hos andra.

Grupp II (starkt bevisvärde): Fall-kontrollstudier som uppfyller följande krav: 1) Studiebasen (dvs de befolkningsstrata och den tidsperiod som genererat cancerfallen) ska på ett rimligt sätt kunna definieras och förstås. Därav följer att de studerade cancerfallen bör utgöra alla sådana fall som inträffar i studiebasen – åtminstone ska de studerade fallen vara representativa för alla inträffade fall. 2) Kontrollpersonerna ska rekryteras från samma studiebas som cancerfallen. Om t ex fallen utgörs av remissfall (kanske lite mer välsituerade som kräver att få den bästa specialistvården) från ett större område och kontrollerna utgörs av rutinpatienter från det primära upptagningsområdet kan systematiska fel uppstå. 3) Kontrollpersonerna ska vara representativa för befolkningen i studiebasen – sannolikheten att bli utvald som kontrollperson får absolut inte vara beroende på exponeringsstatus. Om kontrollpersoner utesluts för att de har hög sannolikhet att ha *H. pylori*-infektion (t ex pga anamnes på ulcus-sjukdom eller med dyspepsi) kan slutsatserna av undersökningen bli felaktiga. 4) Kontroll av confounding ska vara möjlig (confounding uppstår när kända riskfaktorer för ventrikelcancer är ojämt fördelade i fall- och kontrollgrupperna). Confounding av ålder och kön förebyggs i många studier genom matchning mellan fall- och kontrollgrupp avseende dessa variabler, men kontroll av annan möjlig confounding (t ex av socialgrupp, kost, etc)

fordrar att dessa exponeringar mätts på ett tillfredsställande sätt och att hänsyn sedan tas till dem i analysen.

Grupp III (osäkert bevisvärde): Fall–kontrollstudier som inte uppfyller ovan angivna krav, eller där metodbeskrivningen inte ger tillräckligt underlag för att bedöma om de gör det.

Grupp IV (marginellt bevisvärde): Korrelationsstudier av *H. pylori*-seroprevalens och ventrikelcancerincidens och -mortalitet på aggregerad nivå i olika befolkningar (ekologiska studier). I sådana studier går det inte att kontrollera confounding på individnivå. Dessa studier lämpar sig bäst för att generera nya hypoteser, men om det råder en dålig samstämmighet mellan individbaserade studier (kohort- och fall–kontrollstudier) och ekologiska studier bör den underliggande förklaringsmodellen omprövas.

Resultat

Studierna som klassificerats i bevisvärdesgrupperna I, II och III finns redovisade i Tabellerna 1, 2 respektive 3. Sambanden mellan *H. pylori*-förekomst och ventrikelcancer risk anges med odds ratios (OR), som i detta sammanhang ger en god uppskattning av den relativa risken att utveckla sjukdom bland de exponerade. Om OR inte redovisats i arbetet har sådana uträknats ifall tillräckligt underlag funnits. OR=1 innebär avsaknad av samband, OR=2 anger en fördubblad risk för ventrikelcancer hos *H. pylori*-exponerade. OR under 1 indikerar ett inverst samband; OR=0,5 innebär en halverad risk.

Av effektivitetsskäl har studierna i Tabell 1 analyserats som fall–kontrollstudier ”nested” (hierarkisk subgruppering) inom respektive kohort. I stället för att analysera tiotusentals prover (från samtliga kohortmedlemmar) identifierades de som utvecklade ventrikelcancer (de blev fall). Sedan utvaldes matchade kontrollpersoner slumpvis från alla de i kohorten (inom matchningsstrata) som inte utvecklade ventrikelcancer. Ett sådant förfarande sparar ett stort antal serumanalyser utan att studiens effektivitet minskar. Samtidigt bevaras kohortstudiens fördelar. Genom att studiebaserna utgjordes av kohorter var det lätt att göra ett korrekt urval av kontroller.

Av dessa starka studier var det sju av nio som visade ett statistiskt signifikant samband. Av de övriga visade alla tendens till positivt samband, med punkttestimat som indikerar en 50–80 procentig överrisk bland de *H. pylori*-positiva. Avsaknad av signifikans kan i viss mån skyllas på bristande statistisk styrka. I ingen av dessa studier inträffade fler än 84 fall. I den japanska studien [69] var sambandet mellan seropositivitet och ventrikelcancer bara signifikant före justering för atrofiförekomst. Man kan ifrågasätta om det är riktigt att justera för atrofi, eftersom atrofin kan vara ett steg i den kausala händelsekedjan. I den finska studien [2] sågs ett signifikant samband mellan seropositivitet med IgA-antikroppar och cancerrisk (OR=2,5; 95 procent konfidensintervall 1,1–5,6). Från den kinesiska studien [72], publicerades först en rapport som var negativ med den övre 95 procenta konfidensgräns för OR på endast 1,6 [70]. En förnyad analys efter ytterligare uppföljning, och med utvärderande av det nya, lokala serologiska testet visar en statistiskt signifikant positiv association (OR=1,8; 95 procent konfidensintervall 1,1–5,6).

Av fem studier i bevisvärdesgrupp II var det bara en [22] som visade en statistiskt säkerställd association (se Tabell 2). En andra studie [6] gjord i Japan var så liten att ett punkttestimat på 2,1 inte blev signifikant. De övriga tre redovisar modesta och icke-signifikanta riskökningar på 40–60 procent, men de övre konfidensintervallen utesluter inte en mer än fördubblad risk.

Tabell 3 visar inte mindre än 35 studier, vars bevisvärde är begränsat. Här ses en ofantlig variation i relativa risktal, från 0,3 till 451. Tjugoen av studierna visade statistiskt signifikanta positiva samband. Det är svårt att se några klara mönster som skiljer ut de positiva studierna från de negativa. Positiva och negativa studier finns i både hög- och lågincidensområden. Variationen i resultat måste till stor del tillskrivas olikheter i studiedesignen.

Av åtta ekologiska studier var fem positiva med en statistiskt signifikant korrelation mellan seroprevalens av *H. pylori* och ventrikelcancerincidens och/eller -mortalitet [10,14,16,34,40] medan tre var negativa [51,62,63].

Diskussion

En majoritet av studierna, särskilt bland de metodologiskt starkaste, visar statistiskt signifikanta positiva samband, eller tendens till samband, mellan förekomst av *H. pylori*-infektion och ventrikelcancerrisk. Negativa resultat emanerar främst från studier med svårbedömd intern validitet. Detsamma gäller rapporter om mycket höga relativa risktal. Två meta-analyser [12,26] noterade inte oväntat signifikant heterogenitet, vilket troligen mest beror på metodologiska brister i vissa av studierna (även om de mest tveksamma redan exkluderats), men som också kan tyda på att sambandet inte är uniformt (enhetligt) över alla subgrupper/befolkningsstrata/länder. Konklusionen från meta-analyserna var emellertid att det finns ett samband mellan *H. pylori*-infektion och risk för ventrikelcancer, men att sambandets styrka är måttligt. Totalt sett förefaller risken bland *H. pylori*-infekterade att vara ungefär fördubblad jämfört med oinfekterade [12,26]. Båda meta-analyserna fann att ålder är en signifikant effektmodifierare, dvs sambandet är starkare bland yngre individer jämfört med äldre. Däremot går uppgifterna isär vad beträffar huruvida faktorer som tumörtyp, tumörstadium och studiedesign har betydelsefull inverkan på sambandets styrka.

Eventuell bias till följd av dålig deltagarfrekvens i fall–kontrollstudiernas kontrollgrupper kan knappast förklara de svaga sambanden. I stället bör bortfallet snarast tendera att överdriva sambanden eftersom de som deltar rimligen är mer hälsomedvetna, och möjligen representerar en genomsnittligt högre socialgrupp, än de som avstår. Därmed kan det förväntas att *H. pylori*-prevalensen i kontrollgrupperna underskattas. En kvarstående möjlig förklaring till de låga riskestimaten i många fall–kontrollstudier är dock att *H. pylori*-förekomsten bland cancerfallen underskattas till följd av den ovan beskrivna tendensen till spontanläkning under den progredierande carcinogena processen. I den ena meta-analysen [12] var emellertid, intressant nog, studiedesign (kohort- versus fall–kontroll-design) inte en signifikant effektmodifierare.

De data som mest hotat att falsifiera hypotesen om en carcinogen roll för *H. pylori* var de som initialt rapporterades av Webb (1996) från en kohort i Shanghai [70]. I denna prospektiva studie fann man en total avsaknad av samband, trots att studien av allt att döma var välgjord och

giltig (internt valid). De invändningar som kunde resas var att det serologiska testet inte var baserat på lokala *H. pylori*-stammar (och att testet därför detekterade antikroppar mot ytstrukturer som möjligen inte existerade på kinesiska *H. pylori*), att den statistiska precisionen var begränsad pga relativt få observerade ventrikelcancerfall och att uppföljningen var i kortaste laget. Provtagning skedde i genomsnitt 2,4 år före insjuknandet. Spontanläkning av infektionen kan då redan ha skett hos många av de som var predestinerade till att utveckla ventrikelcancer under de kommande åren. Kohorten har därför följts ytterligare ett antal år, nu i genomsnitt 5,4 år, varvid mer än 100 nya fall av ventrikelcancer registrerades [72]. Samtidigt gjordes alla serologiska tester om med en ny validerad IgG ELISA baserad på lokala, kinesiska *H. pylori*-stammar. Något oväntat ökade seroprevalensen i den studerade populationen med cirka 30 procentenheter när det nya, lokala ELISA-testet användes. Med det nya testet och tillägget av alla nya cancerfall visade den utökade studien nu ett positivt, om än måttligt, samband (OR=1,8, med en nedre 95 procent konfidensgräns på 1,1) mellan *H. pylori*-infektion och risk för ventrikelcancer. Hade den välgjorda prospektiva studien varit fortsatt negativ skulle det ha funnits goda argument för att ifrågasätta ett direkt orsaks-samband, och i stället fråga sig om sambandet betingades av en ännu okänd faktor, för vilken *H. pylori* bara är en markör, och som saknades i den kinesiska populationen.

Nu finns det emellertid inga starka skäl att ifrågasätta att det finns ett möjligt kausalt samband. Dock är sambandets styrka ännu inte säkert fastställt, likaså är det oklart om alla *H. pylori*-stammar är carcinogena. Mellan 30 och 80 procent av alla stammar har den så kallade cytotoxin-associerade genen A (*cagA*). Denna gen är lokaliserad till ett variabelt arvsmasseavsnitt som – när det finns – ökar bakteriens förmåga att inducera inflammation. Stammar som är *cagA*-positiva orsakar därför en kraftigare lokal inflammation och är associerade med en ökad risk för atrofiutveckling. Det är nu relativt väl belagt att sambandet med ventrikelcancer är starkare med *cagA*-positiva *H. pylori*-stammar än med *cagA*-negativa [7,54,58]. Intressant nog förefaller andelen *cagA*-positiva stammar vara lägre i Kina än i många andra länder [55]. Den ännu obesvarade frågan är om *cagA*-negativa stammar också medför risk eller om de bara är harmlösa medpassagerare. De kanske t o m är till nytta. Det finns

rapporter som talar för att *H. pylori*-infektion kan vara associerad med minskad risk för adenocarcinom i esofagus och kardia [9,20]. Dessutom vet vi praktiskt taget inget om huruvida andra faktorer hos bakterien, hos värden och i miljön modifierar sambandet mellan infektionen och cancer-risken. Att sådana faktorer finns visar inte minst fyndet av en sänkt ventrikelcancerrisk hos patienter med duodenalsår [23]. Det är först när vi ringat in den möjligen lilla subgrupp med en starkt ökad risk som profylaktiska åtgärder ter sig meningsfulla. Under rådande omständigheter kan därför rutinmässig eradikering av *H. pylori* i avsikt att förebygga ventrikelcancer inte rekommenderas.

Sammanfattning

Flertalet epidemiologiska undersökningar, framför allt med högt bevisvärde, har visat att *Helicobacter pylori* är en riskfaktor för uppkomst av magsäckscancer, speciellt lokaliserade till nedre delen av magsäcken. En sammanställning av resultat från olika studier talar för att bärare av infektionen löper dubbelt så hög risk att drabbas av denna cancerform. I nuläget motiverar fynden inte att företa massundersökning (screening) av *Helicobacter pylori* i cancerpreventivt syfte. En sådan kan bli aktuell om speciella cancerframkallande bakteriestammar kan identifieras eller högriskpatienter kan urskiljas efter fördjupad kunskap.

Tabell 1 Kohortbaserade studier (med så kallad nested fall-kontrollmetodik) av sambandet mellan förekomst av IgG-antikroppar mot *Helicobacter pylori* (mätt med ELISA-teknik) och risk för ventrikelcancer.

Försteförfattare (år)	Ref. nr	Land	Antal personer i ursprungs-kohorten	Uppföljningstid (år)	Antal fall/kontroller	Andel (%) seropositiva (fall/kontroller)	Odds ratio (OR)	95% konfidensintervall
Parsonnet (1991)	53	USA	128 992	M=14,2†	186/186	84%/61%	3,6*	1,8-7,3
Nomura (1991)	50	USA	5 908	< 22	109/109	96%/76%	6,0	2,1-17,3
Forman (1991)	17	England	22 000	< 15	29/116	69%/47%	2,8	1,0-8,0
Lin (1995)	39	Taiwan	9 775	M=3,1†	29/220	69%/59%	1,6	0,7-2,6
Yuan (1999)	72	Kina	18 244	M=5,2†	188/548	89%/82%	1,8	1,1-3,1
Aromaa (1996)	2	Finland	39 268	< 13	84/146	87%/83%	1,5	0,7-3,2
Simán (1997)	64	Sverige	32 906	< 18	56/224	82%/49%	5,0	2,2-11,5
Watanabe (1997)	69	Japan	2 858	< 8	45/225	91%/76%	3,4	1,2-9,9
Hansen (1999)	20	Norge	101 601	12‡	208/983	80%/63%§	5,2	2,8-9,4

*) risk för distal ventrikelcancer (kardiaccancer undantagen)

†) medeltal bland fall och kontroller i nested fall-kontrollanalysen

‡) median bland fallen (kontrollerna matchade avseende uppföljningstid)

§) författarna använde sig av ett okonventionellt gränsvärde för seropositivitet;

endast hälften av test-kit-tillverkarens rekommenderade värde

Tabell 2 Fall-kontrollstudier med god epidemiologisk kvalitet (samtliga baserade på serodiagnostik av *Helicobacter pylori* med ELISA-teknik).

Författare (år)	Ref. nr	Land	Kontroller	Antal fall/kontroller	Andel (%) seropositiva (fall/kontroller)	Odds ratio (OR)	95% konfidensintervall
Chow (1998)	9	USA	Populationsbaserade *	67/224	49%/39%	1,3	0,7-2,3
Lin (1993)	38	Taiwan	Populationsbaserade †	143/823	63%/54%	1,4	0,97-2,1
Hansson (1993)	22	Sverige	Sjukhusbaserade	112/103	80%/61%	2,6	1,4-5,0
Blaser (1993)	6	Japan	Sjukhus/poliklinik	29/58	83%/67%	2,1	0,7-6,4
Rudli (1997)	58	Tyskland	Sjukhusbaserade	90/90	86%/79%	1,6	0,7-3,7

*) låg deltagarfrekvens bland fall och kontroller kan ha introducerat systematiska fel (bias).

†) slumpvis utvalda kontroller från 4 områden i Taiwan. Oklart om dessa områden verkligen utgjorde källpopulationen för fallen. I studien gjordes ingen justering för ålder eftersom seroprevalensen i befolkningen inte varierade signifikant med åldern.

Tabell 3 Fall-kontrollstudier med begränsat bevisvärde (oftast beroende på epidemiologiska svagheter som att fall och kontroller inte representerar samma studiebas, eller att kontrollerna inte utvalts strikt beroende av exponeringen).

Författare (år)	Ref. nr	Land	Kontroller*	Antal fall/kontroller	H pylori-diagnostik	Andel (%) H Pylori positiva (fall/kontroller)	Odds ratio (OR)	95% konfidensintervall
Inoue (1989)	29	Japan	D*	8/20	Odling	100%/55%	*†	
Loffeld (1990)	41	Holland	D	51/218	Histologi	63%/31%	3,8	1,9-7,5
Talley (1991)	67	USA	A1, A2, B2, E	37/470	IgG ELISA	65%/38%	2,7‡	1,0-7,1
Sipponen (1992)	65	Finland	B1, B2	54/35	IgG ELISA	70%/49%	2,5	0,95-6,7
Miglio (1992)	47	Italien	A?	64/64	IgG ELISA	53%/54%	1,0	0,5-1,9
Igarashi (1992)	28	Japan	A?	67/111	IgG ELISA	73%/61%	1,6	0,8-3,1
Kuipers (1993)	36	Holland	D	116/116	IgG ELISA	77%/79%	0,9	0,4-1,7
Estevens (1993)	13	Portugal	A	80/80	IgG ELISA	70%/82%	0,5	0,2-1,2
Archimandritis (1993)	1	Grekland	D, E	47/50	IgG ELISA	72%/68%	1,2‡	0,5-3,0
Buruk (1993)	8	Turkiet	A2	46/40	Histologi	74%/52%	2,6	0,8-8,5
Sakaki (1993)	59	Japan	D?	43/46	IgG ELISA	95%/4%	451,0	49-7339
Guarner (1993)	19	Mexiko	D	30/30	Histologi	80%/50%	4,0	1,1-14,8
Asaka (1994)	3	Japan	E	213/213	IgG ELISA	88%/75%	2,6	1,5-4,4
Hu (1994)	25	Kina	G	51/102	IgG ELISA	92%/70%	5,1	1,7-15,5
Rudi (1995)	57	Tyskland	B2	111/111	IgG ELISA	59%/51%	1,4	0,8-2,4
Menegatti (1995)	44	Italien	B	307/162	IgG ELISA	82%/56%	3,6	2,3-5,6
Muszynski (1995)	49	Polen	B1, B2	65/113	IgG ELISA	69%/88%	0,3	0,1-0,9
Kikuchi (1995)	31	Japan	A, E	105/102	IgG ELISA	89%/41%	13,3	5,3-35,6

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3 forts

Författare (år)	Ref. nr	Land	Kontroller*	Antal fall/kontroller	H pylori-diagnostik	Andel (%) H Pylori positiva (fall/kontroller)	Odds ratio (OR)	95% konfidensintervall
Fukuda (1995)	18	Japan	E	282/767	IgG ELISA	76%/74%	1,0	0,7-1,5
Asaka (1995)	4	Japan	E	109/109	IgG ELISA	87%/74%	2,4	1,2-4,8
Prabhu (1995)	56	Indien	D	50/50	Histologi	38%/68%	0,3	0,1-0,7
Li (1995)	37	Kina	A?	95/95	IgG ELISA	78%/50%	5,0	2,1-12,0
Kokkola (1996)	35	Finland	D	50/50	Histologi	72%/43%	3,3	1,4-7,5
Klaamas (1996)	33	Estland	E, F	182/306	IgG ELISA	84%/79%	1,4	0,8-2,3
Hatz (1996)	24	Tyskland	D	95/93	IgG ELISA	77%/60%	2,2	1,0-4,6
Kato (1996)	30	Japan	A	82/151	IgG ELISA		1,3	0,8-1,9
Sivaprakash (1996)	66	Indien	E(?)	75/75	IgG ELISA	62%/46%	1,9	1,0-3,7
Menegatti (1996)	45	Italien	B1, C	124/188	IgG ELISA	84%/56%	4,0	2,0-8,2
Shibata (1996)	60	Japan	D	50/50	Histologi	72%/72%	1,1	0,4-2,9
Miehke (1997)	46	Tyskland	C, D, E	215/215	§	92%/40%	16,7	9,6-29,1
Martin-de-Angila (1997)	42	Spanien	E, F	48/50	IgG ELISA	85%/66%	3,0	1,0-8,9
Barreto-Zuniga (1997)	5	Japan	E	55/75	IgG ELISA	82%/60%	3,0	1,7-5,3
Erkisi (1997)	11	Turkiet	E	203/100	IgG ELISA	58%/27%	3,8	2,2-6,6
Shimoyama (1997)	61	Japan	D	58/58	Histologi + odling	88%/66%	3,8	1,4-11,2
Kim (1997)	32	Korea	D	160/160	Histologi + ureastest	60%/52%	1,4	0,9-2,2

*) A=inläggande patienter med icke-malign sjukdom (A1=icke-gastrointestinal; A2=gastrointestinal);

B=inläggande patienter med malign sjukdom (B1=icke-gastrointestinal; B2=gastrointestinal); C=polikliniska

patienter; D=endoskopipatienter med negativ endoskopi; E=friska frivilliga; F=blodgivare; G=serumbank.

†) odds ratio kan inte beräknas på grund av avsaknad av seronegativa fall.

‡) enbart distal ventrikeltumör (kardiacancer utslutna).

§) histologi bland fallen och 13C urea andningstest hos kontrollerarna.

Referenser

1. Archimandritis A, Bitsikas J, Tjivras M, Anastasakou E, Tsavaris N, Kalogeras D, Davaris P, Fertakis A. Non-cardia gastric adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol* 1993;25:368-71.
2. Aromaa A, Kosunen TU, Knekt P, Maatela J, Teppo L, Heinonen OP, Harkonen M, Hakama MK. Circulating anti-*Helicobacter pylori* immunoglobulin A antibodies and low serum pepsinogen I level are associated with increased risk of gastric cancer. *Am J Epidemiol* 1996;144:142-49.
3. Asaka M, Kimura T, Kato M, Kudo M, Miki K, Ogoshi K, Kato T, Tatsuta M, Graham DY. Possible role of *Helicobacter pylori* infection in early gastric cancer development. *Cancer* 1994;73:2691-94.
4. Asaka M, Kato M, Kudo M, Katagiri M, Nishikawa K, Yoshida J, Takeda H, Miki K. Relationship between *Helicobacter pylori* infection, atrophic gastritis and gastric carcinoma in a Japanese population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7(suppl 1):S7-10.
5. Barreto-Zuniga R, Maruyama M, Kato Y, Aizu K, Ohta H, Takekoshi T, Bernal SF. Significance of *Helicobacter pylori* infection as a risk factor in gastric cancer: Serological and histological studies. *J Gastroenterol* 1997;32:289-94.
6. Blaser MJ, Kobayashi K, Cover TL, Cao P, Feuer ID, Perez-Perez GI. *Helicobacter* infection in Japanese patients with adenocarcinoma of the stomach. *Int J Cancer* 1993;55:799-802.
7. Blaser MJ, Perez-Perez 5, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou PH, Stemmerman GN, Nomura A. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995;55:2111-15.
8. Buruk F, Berberoglu U, Pak I, Aksaz E, Celen O. Gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection. *Br J Surg* 1993;80:378-79.
9. Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Perez-Perez GI, Schoenberg JB, Stanford JL, Rotterdam H, West AB, Fraumeni JF Jr. An inverse relation between *cagA*+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998;58:588-90.
10. Correa P, Fox J, Fontham E, Ruiz B, Lin YP, Zavala D, Taylor N, Mackinley D, de Lima E, Portilla H, et al. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. *Cancer* 1990;66:2569-74.
11. Erkisi M, Colakoglu S, Koksall F, Tuncer I, Burgut R, Karakose H, Doran F, Zorludemir S. Relationship of *Helicobacter pylori* infection to several malignant and non-malignant gastrointestinal diseases. *J Exp Clin Cancer Res* 1997;16:289-93.
12. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterology* 1999;94:2373-79.
13. Estevens J, Fidalgo P, Tendeiro T, Chagas C, Ferra A, Leitao CN, Mira FC. Anti-*Helicobacter pylori* antibodies prevalence and gastric adenocarcinoma on

- Portugal: report of a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1993;2:377-80.
14. The Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;341:1359-62.
15. Farinati F, Valiante F, Germana B, Della Libera G, Baffa R, Rugge M, Plebani M, Vianello F, Di Mario F, Naccarato R. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with precancerous changes and gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2:321-26.
16. Forman D, Sitas F, Newell DG, Stacey AR, Boreham J, Peto R, Campbell TC, Li J, Chen J. Geographic association of *Helicobacter pylori* antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. *Int J Cancer* 1990;46:608-11.
17. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, Sitas F. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer. *BMJ* 1991;302:1302-05.
18. Fukuda H, Saito D, Hayashi S, Hisai H, Ono H, Yoshida S, Oguro Y, Noda T, Sato T, Katoh M, et al. *Helicobacter pylori* infection, serum pepsinogen level and gastric cancer: a case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1995;86:64-71.
19. Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, Halperin D. The association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chiapas, Mexico. *Cancer* 1993;71:297-301.
20. Hansen S, Melby KK, Aase S, Jellum E, Vollset SE. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study. *Scand J Gastroenterology* 1999;34:353-60.
21. Hansson LE, Bergström R, Sparén P, Adami HO. Trends in stomach cancer incidence in Sweden 1960-1985: a birth cohort phenomenon. *Int J Cancer* 1991;47:499-503.
22. Hansson LE, Engstrand L, Nyren O, Evans DJ Jr Lindgren A, Bergström R, Andersson B, Athlin L, Bendtsen O, Tracz P. *Helicobacter pylori* infection: independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1993;105:1098-103.
23. Hansson LE, Nyrén O, Hsing AW, Bergström R, Josefsson S, Chow WH, Fraumeni JF Jr, Adami HO. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996;335:242-49.
24. Hatz RA, Lehn N, Leyh S, Kaps MF, Bayerdorffer E, Stolte M, Schildberg FW. Die Prävalenz der *Helicobacter pylori*-Infektion beim Magencarcinom. *Chirurg* 1996;67:403-08.
25. Hu PJ, Mitchell HM, Li YY, Zhou MH, Hazell SL. Association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and observations on the detection of this bacterium in gastric cancer cases. *Am J Gastroenterol* 1994;89: 1806-10.
26. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;114: 1169-89.
27. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 61. Schistosomes, Liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC, Lyon, France, 1994:177-240.

28. Igarashi H, Takahashi S, Ishiyama N, Nakamura K, Masubuchi N, Saito S, Aoyagi T, Itoh T, Hirata I. Is *Helicobacter pylori* a causal agent in gastric carcinoma? (Abstract) *Irish J Med Sci* 1992;161 (suppl 10):69.
29. Inouye H, Yamamoto I, Tanida N, Mikami J, Tamura K, Ohno T, Kano M, Shimoyama T. *Campylobacter pylori* in Japan: bacteriological feature and prevalence in healthy subjects and patients with gastroduodenal disorders. *Gastroenterol Jpn* 1989;24:494-504.
30. Kato S, Onda M, Matsukura N, Tokunaga A, Matsuda N, Yamashita K, Shields PG. Genetic polymorphisms of the cancer related gene and *Helicobacter pylori* infection in Japanese gastric cancer patients. An age and gender matched case-control study. *Cancer* 1996;77 (8 Suppl):1654-61.
31. Kikuchi S, Wada O, Nakajima T, Nishi T, Kobayashi O, Konishi T, Inaba Y. Serum anti-*Helicobacter pylori* antibody and gastric carcinoma among young adults. Research Group on Prevention of Gastric Carcinoma among Young Adults. *Cancer* 1995;75: 2789-93.
32. Kim HY, Cho BD, Chang WK, Kim DJ, Kim YB, Park CK, Shin HS, Yoo JY. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric cancer among the Korean population. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:100-03.
33. Klaamas K, Held M, Wadström T, Lipping A, Kurtenkov O. IgG immune response to *Helicobacter pylori* antigens in patients with gastric cancer as defined by ELISA and immunoblotting. *Int J Cancer* 1996;67:1-5.
34. Kneller RW, Guo WD, Hsing AW, Chen JS, Blot WJ, Li JY, Forman D, Fraumeni JF Jr. Risk factors for stomach cancer in sixty-five Chinese counties. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1:113-18.
35. Kokkola A, Valle J, Haapiainen R, Sipponen P, Kivilaakso E, Puolakkainen P. *Helicobacter pylori* infection in young patients with gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:643-47.
36. Kuipers EJ, Gracia-Casanova M, Pena AS, Pals G, Van Kamp G, Kok A, Kurz-Pohlmann E, Pels NF, Meuwissen SG. *Helicobacter pylori* serology in patients with gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1993;28: 433-37.
37. Li DG, Gao XH, Guan HW. Relationship between *Helicobacter pylori* infection other factors and diffuse- and intestinal type stomach cancer (På kinesiska). *Chung Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih* 1995; 16:299-302.
38. Lin JT, Wang JT, Wang TH, Wu MS, Chen CJ. *Helicobacter pylori* infection in early and advanced gastric adenocarcinoma: a seroprevalence study in 143 Taiwanese patients. *Hepatogastroenterology* 1993;40: 596-99.
39. Lin JT, Wang LY, Wang JT, Wang TH, Yang CS, Chen CJ. A nested case-control study on the association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk in a cohort of 9775 men in Taiwan. *Anticancer Res* 1995;15:603-06.
40. Lin JT, Wang LY, Wang JT, Wang TH, Chen CJ. Ecological study of association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Taiwan. *Dig Dis Sci* 1995; 40:385-88.
41. Loffeld RJ, Willems I, Flendrig JA, Arends JW. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. *Histopathology* 1990;17:537-41.

42. Martin-de-Argila C, Boixeda D, Redondo C, Alvarez I, Gisbert JB, Garcia Plaza A, Canton R. Relation between histologic subtypes of gastric cancer and Helicobacter pylori. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:303-07.
43. Masci E, Viale E, Freschi M, Porcellati M, Tittobello A. Precancerous gastric lesions and Helicobacter pylori. *Hepatogastroenterology* 1996;43:854-58.
44. Menegatti M, Vaira D, Miglioli M, Holton J, Vergura MR, Biasco G, Petronelli A, Ricci C, Azzarone P, Gusmaroli R, et al. Helicobacter pylori in patients with gastric and nongastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1278-81.
45. Menegatti M, Vaira D, Holton J, Miranda F, Ricci C, Gusmaroli R, Ainley C, Miglioli M, Barbara L. Serological response to Helicobacter pylori in gastric and non-gastric cancer. *Clin Sci Colch* 1996;91:219-23.
46. Miehlke S, Hackelsberger A, Meining A, von Arnim U, Müller P, Och senkühn T, Lehn N, Malferteiner P, Stolte M, Bayerdörffer E. Histological diagnosis of Helicobacter pylori gastritis is predictive of a high risk of gastric carcinoma. *Int J Cancer* 1997;73:837-39.
47. Miglio F, Miglioli M, Mazzeo V, Holton J, Mulè P, Menegatti M, Maiolo P, Grazia E, Bini A, Gusmaroli R, Casdei A, Valpiani D, Gaudio M, Bazzocchi R, Barbara L. Prevalence of Helicobacter pylori (HP) in patients with gastric carcinoma (GC). (Abstract). *Irish J Med Sci* 1992;161 (suppl 10):70.
48. Muños N. Is Helicobacter pylori a cause of gastric cancer? An appraisal of the seroepidemiological evidence. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1994;3:445-51.
49. Muszynski J, Dzierzanowska D, Sieminska J, Bogdanska M, Vogt E, Ehrmann A. Is Helicobacter pylori infection a real risk factor for gastric carcinoma? *Scand J Gastroenterol* 1995;30:647-51.
50. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;325:1132-36.
51. Palli D, Decarli A, Cipriani F, Sitas F, Forman D, Amadori D, Avellini C, Giacosa A, Manca P, Russo A, et al. Helicobacter pylori antibodies in areas of Italy at varying gastric cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:37-40.
52. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao Y-T, Ferlay J, Powell J (eds.) *Cancer Incidence in Five Continents. Volume VI.* Lyon: IARC Scientific Publications No. 120, 1992.
53. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann JH, Orentreich N, Sibley RK. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-31.
54. Parsonnet J, Friedmann GD, Orentreich N, Vogelmann H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative Helicobacter pylori infection. *Gut* 1997;40:297-301.
55. Perez-Perez GI, Bhat N, Gaensbauer J, Fraser A, Taylor DN, Kuipers EJ, Zhang L, You WC, Blaser MJ. Country-specific constancy by age in cagA+ proportion of Helicobacter pylori infections. *Int J Cancer* 1997;72:453-56.

56. Prabhu SR, Amrapurkar AD, Amrapurkar DN. Role of *Helicobacter pylori* in gastric carcinoma. *Natl Med J India* 1995;8:58-60.
57. Rudi J, Muller M, von Herbay A, Zuna I, Raedsch R, Stremmel W, Rath U. Lack of association of *Helicobacter pylori* seroprevalence and gastric cancer in a population with low gastric cancer incidence. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:958-63.
58. Rudi J, Kolb C, Maiwald M, Zuna I, von Herbay A, Galle PR, Stremmel W. Serum antibodies against *Helicobacter pylori* proteins VacA and CagA are associated with increased risk for gastric adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 1997;42:1652-59.
59. Sakaki N. *Helicobacter pylori* and gastric cancer in view of relation to atrophy of background gastric mucosa (på japanska). *Nippon Rinsho* 1993;51:3242-47.
60. Shibata T, Imoto I, Ohuchi Y, Taguchi Y, Takaji S, Ikemura N, Nakao K, Shima T. *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric carcinoma in biopsy and surgical resection specimens. *Cancer* 1996;77:1044-49.
61. Shimoyama T, Fukuda S, Tanaka M, Mikami T, Saito Y, Munakata A. High prevalence of the CagA-positive *Helicobacter pylori* strains in Japanese asymptomatic patients and gastric cancer patients. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:465-68.
62. Sierra R, Ohshima H, Munoz N, Teuchmann S, Pena AS, Malaveille C, Pignatelli B, Chinnock A, el Ghissassi F, Chen C, et al. Exposure to N-nitrosamines and other risk factors for gastric cancer in Costa Rican children. *IARC Sci Publ* 1991;105:162-67.
63. Sierra R, Munos N, Pena AS, Biemond I, van Duijn W, Lamers CB, Teuchmann S, Hernandez S, Correa P. Antibodies to *Helicobacter pylori* and pepsinogen levels in children from Costa Rica: comparison of two areas with different risks for stomach cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1:449-54.
64. Simán JH, Forsgren A, Berglund G, Florén C-H. Association between *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma in the city of Malmö, Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1215-21.
65. Sipponen P, Kosunen TU, Valle J, Riihela M, Seppala K. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in gastric cancer. *J Clin Pathol* 1992;319-23.
66. Sivaprakash R, Rao UA, Thyagarajan SP, Ramathilakam B, Jayanthi V. Investigation for the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric carcinoma in Madras, India. *Jpn J Med Sci Biol* 1996;49:49-56.
67. Talley NJ, Zinsmeister AR, Weaver A, DiMagno EP, Carpenter HA, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Gastric adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1734-39.
68. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;i:1273-75.
69. Watanabe Y, Kurata JH, Mizuno S, Mukai M, Inokuchi H, Miki K, Ozasa K, Kawai K. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. A nested case-control study in a rural area of Japan. *Dig Dis Sci* 1997;42:1383-87.
70. Webb PM, Yu MC, Forman D, Henderson BE, Newell DG, Yuan JM, Gao YT, Ross RK. An apparent lack of associa-

tion between *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric cancer in China. *Int J Cancer* 1996; 67:603-07.

71. Wotherspoon AC. Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and *Helicobacter pylori*. *Annu Rev Med* 1998; 49:289-99.

72. Yuan JM, Yu MC, Xu WW, Cockburn M, Gao YT, Ross RK. *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric cancer in Shanghai, China: Updated results based upon locally developed and validated assay and further follow-up of the cohort. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 1999;8: 621-24.

15. Samhällets kostnader för dyspepsi

Metoder

De metoder som används för att beräkna samhällets kostnader för sjukdom bygger på antagandet att en persons hälsa kan uppfattas som en form av tillgång, vilken kan minska i värde pga bl a sjukdom och död [21]. Enligt metodantagandena medför sådana händelser att även samhället drabbas av förluster eller kostnader. Avsikten med en ekonomisk skattning av den samhällskostnad, som en viss sjukdom orsakar, är att sprida information om de värden som kan vinnas i samhället om nyinsjuknande (incidens) och total förekomst (prevalens) av sjukdomen upphör [3].

Kalkyler av samhällets kostnader till följd av sjukdomar baseras vanligtvis på endera av två ansatser, betalningsviljan (ofta förkortat WTP efter det engelska uttrycket Willingness To Pay) respektive humankapitalmetoden. Enligt WTP kan individens liv värdemässigt skattas i förhållande till personens vilja att betala för att minska riskerna för att insjukna i en viss sjukdom eller att avlida av densamma. Det saknas tillämpningar av WTP för många sjukdomar, detta gäller även olika former av magbesvär.

Humankapitalmetoden, som enkelt uttryckt innebär en kapitalisering (ränteberäkning) till nuvärdet av individens förväntade arbetsinsats, har tillämpats i många studier. Betoningen av produktionsvärdet är metodens främsta nackdel eftersom bl a barns och gamlas bidrag till samhällsekonomin inte medräknas. En annan kritik av humankapitalmetoden kan riktas mot skattningen av produktionsförlusten, vanligtvis beräknad motsvarande genomsnittlig lönekostnad inklusive sociala kostnader (för män respektive kvinnor, i olika åldersgrupper). Denna skattning kan bli för hög då kanske ingen ersättare behöver anställas vid korttidsfrånvaro [6].

Det förekommer olika tillämpningar av humankapitalmetoden [8]. En tillämpning innebär att man enbart skattar de kostnader som uppstår

till följd av sjukdomen avgränsat till ett enda år. Detta gäller både de som insjuknade under året och de som insjuknat före det aktuella året. Avsikten är främst att skatta samhällets kostnader för ohälsa på kort sikt (nuläget), men inte den framtida kostnaden.

Enligt en andra tillämpning beaktar man enbart de individer som insjuknade (incidensen) under ett visst år. Man beräknar kostnaderna för de nyinsjuknade personerna fram till livets slutskede. Denna kalkyl baserad på sjukdomsincidens är främst tillämplig när syftet är att förebygga sjukdom i samhället.

Den tredje tillämpningen utgör en kombination av de två föregående. Samhällets kostnader för produktionsförluster till följd av förtidspensionering och förtida dödsfall som inträffar under ett år beräknas fram till den normala pensionsåldern (65 år), diskonterat (ränteberäknat) till nuvärde. Beräkningen av övriga kostnader avgränsas till enbart det studerade året. Denna tredje tillämpning av humankapitalmetoden är lämplig då avsikten är att utvärdera t ex medicinska metoder.

Kostnaderna till följd av sjukdom indelas i hälsoekonomiska beräkningar i direkta respektive indirekta kostnader. Direkta kostnader för en sjukdom uppkommer huvudsakligen i sjukvården, dvs kostnader för att ställa diagnos, att behandla, att rehabilitera och att förebygga ohälsa. Värden av de resurser som tas i anspråk för sjukdomen skulle kunna användas för andra ändamål om sjukdomen inte fanns. De indirekta kostnaderna uppkommer till följd av de produktionsförluster som sjukfrånvaro på kort eller lång sikt beräknas motsvara. Andra förluster t ex i form av försämrad livskvalitet till följd av smärta eller obehag eller andra sociala konsekvenser bör också beaktas. Metoderna för skattning av motsvarande förluster är fortfarande delvis under utveckling.

Tidigare beräkningar av samhällsekonomiska kostnader för magbesvär

Innan effektiv behandling av magsår med hjälp av läkemedel fanns tillgänglig beräknades de samhällsekonomiska kostnaderna för magsår (definierade som ICD-8: 531–533) till 480 miljoner kronor för år 1975 uttryckt i 1975 års prisnivå [5]. Detta skulle med uppräknings motsva-

rande förändringarna i konsumentprisindex motsvara cirka 2 000 miljoner kronor i 1997 års prisnivå [19]. De indirekta kostnaderna dominerade 1975 med 78 procent av den totala beräknade samhällskostnaden. Förtidspensioneringar svarade för 18 procent och korttidsfrånvaro för resterande 60 procent av de indirekta kostnaderna. Av de direkta kostnaderna för hälso- och sjukvård, dvs de resterande 22 procent, utgjorde den slutna vården den största kostnadsposten (15 procent) medan läkemedel var den minsta (3 procent). Övriga direkta kostnader avsåg öppen vård (4 procent). I Tabell 1 sammanfattas uppgifter för denna och övriga inkluderade studier.

En skattning av samhällsekonomiska kostnader för non-ulcerdyspepsi (NUD) görs av Nyrén m fl [10]. Kalkylen avser åren 1980–82 och baseras på bearbetningar av olika datakällor inklusive klinikdatabaser, vilka användes för skattningar till nationell nivå. ICD-8 koden 535 för gastrit användes för att definiera NUD vid bearbetning av datakällorna. För beräkning av de samhällsekonomiska kostnaderna tillämpas antaganden enligt humankapitalmetoden. De direkta kostnaderna specificerades för läkemedel och för läkarbesök. De indirekta kostnaderna skattades med utgångspunkt från sjukfrånvaro och förtidspensionering. Sjukfrånvaron var cirka 2,6 gånger högre än förväntat för personer med NUD jämfört med sjukfrånvaron för samtliga sjukdomsorsaker (standardiserat för ålder och kön). Antalet förtidspensioneringar var däremot lågt (n=46 för perioden 1980 till 81). Den samhällsekonomiska kostnaden för NUD beräknades till 2 763 miljoner kronor varav 90 procent avsåg sjukfrånvaro, 9 procent avsåg kostnader för läkemedel och läkarbesök medan resterande 1 procent avsåg kostnader för produktionsförluster till följd av förtidspensioneringar.

De indirekta kostnaderna dominerar enligt såväl studien avseende NUD [10] som beräkningen avseende magsår [5] (91 respektive 78 procent). Däremot föreligger skillnader vad gäller förtidspensioneringar.

I en aktuell beräkning skattas samhällskostnader för dyspepsi och GERD [1]. Databaser från landsting och nationella register utgör den huvudsakliga grunden för beräkningen. Där uppgifter saknas på nationell nivå görs extrapoleringar från Uppsala läns landsting. Beräkningen bygger på antaganden enligt humankapitalmetoden. De direkta kostnaderna speci-

ficeras för operationer, undersökningar, läkarbesök och vård dagar. De indirekta kostnaderna omfattar sjukskrivningsdagar, förtidspensioneringar samt ett försök att skatta patienternas tidsförluster uttryckt i monetära termer. Den totala samhällsekonomiska kostnaden för dyspepsi och GERD skattas till 3 085 miljoner kronor varav 67 procent avser direkta kostnader. Kostnadsandelen för läkemedel beräknas till cirka 41 procent av den totala kostnaden.

Antalet förtidspensioneringar skattas till cirka 110 per år, vilket är högre än man kunde förvänta med beaktande av resultaten enligt [10] ovan refererade studien. Det är också mer än vad som ingår i SBU:s beräkning baserad på Riksförsäkringsverkets uppgifter [12](se nedan). Genom att inkludera såväl kostnader för operationer som genomsnittliga kostnader för vård dagar, i vilka vanligtvis kostnadsandelar för operationer ingår enligt landstingens hittillsvarande redovisningspraxis, finns en risk för dubbelräkning av operationskostnader.

Beräkning av direkta kostnader för dyspepsi och andra magbesvär motsvarande ICD-9 530–533 och 536

Trots att det samlas in mycket statistik i svensk hälso- och sjukvård har statistiken brister när det gäller möjligheterna att göra skattningar av samhällsekonomiska kostnader för sjukdomar. De främsta problemen gäller registrering av diagnoser i öppen vård samt orsaker till sjukfrånvaro. Därför måste ibland opublicerade data användas för beräkningarna. Uppgifterna om läkemedelskostnader är däremot säkrare även om dessa baseras på ett urval av läkares förskrivningar.

Föreliggande beräkningar av samhällskostnader för magbesvär bör därför tolkas försiktigt.

Beräkning av antalet patienter med dyspepsi vilka söker läkarvård

Enligt uppgifter från Tierps primärvård behandlades 1997 totalt 115 personer för magbesvär motsvarande ICD-9 530–534 [17]. Om man utgår från att nästan enbart boende i Tierp sökte sig till vårdcentralen i Tierp för magbesvär skulle detta indikera en förekomst av dyspepsi enligt här använd definition motsvarande 115 av 20 043 invånare eller 0,6 procent av befolkningen söker läkarvård. Ytterligare 264 personer sökte för

andra sjukdomar i magsäck och tolvfingertarm (ICD-9 535–537), vilket motsvarar 1,3 procent av befolkningen. Om detta extrapoleras till nationell nivå skulle antalet motsvara cirka 50 000 respektive 115 000 personer. Till detta behöver läggas patienter hos privatpraktiker och fritidspraktiker. Det antas att de cirka 1 000 privatpraktikerna inom allmänmedicin, kirurgi och internmedicin har cirka 1 250 patienter var (med två besök var ger detta cirka 2 500 besök per år vilket motsvarar det faktiska genomsnittet per privatpraktiker) samt att andelen patienter med magsår utgör 5 procent [13]. Detta skulle motsvara cirka 62 500 personer med magbesvär. För fritidspraktiker antas antalet besök per patient uppgå till endast ett per år. Med motsvarande 5 procent av patienterna med magsår skulle detta, baserat på cirka en miljon läkarbesök per år, motsvara cirka 50 000 patienter. Totalt skulle därmed antalet personer som årligen söker sjukvård till följd av magbesvär kunna skattas till cirka 275 000 eller drygt 3 procent av befolkningen (beräkningen görs från första instans i behandlingskedjan för att undvika dubbelräkning om specialistvården inkluderas).

Enligt Statistiska centralbyråns (SCB) undersökningar om levnadsförhållanden angav 3 procent av männen och 3,5 procent av kvinnorna att de under de senaste två veckorna (föregående SCB-intervjun) använt magsårsmedicin [18]. Ovanstående data antyder att förekomsten av magbesvär i befolkningen uppgår till minst 3 procent. Av Kapitel 4 framgår att andelen av befolkningen med dyspepsiliknande besvär kan skattas till mellan 5 och 6 procent, dvs dubbelt så många som här beräknas söka läkarvård för sina besvär.

Läkemedelskostnader vid behandling av magbesvär

Apoteksbolagets statistik visar att förskrivningen av läkemedel A02A (antacida) i genomsnitt motsvarade 3,8 DDD/1 000 invånare (samtliga) och dag år 1997 [2] (DDD = Definierade DygnsDoser). Den genomsnittliga kostnaden per DDD kan från statistiken beräknas till 5:95 kronor. Den totala kostnaden för A02A beräknas uppgå till 74,9 miljoner kronor [2]. För läkemedel A02B (medel mot magsår) uppgick förskrivningen i genomsnitt till 22,5 DDD/1 000 invånare och dag. Den genomsnittliga kostnaden per DDD kan från statistiken beräknas till 15:66 kronor. Den totala kostnaden beräknas till cirka 1 130 miljoner kronor enligt

Apoteksbolagets samlade statistik [2]. För 1998 uppgick läkemedelskostnaderna till 627 miljoner kronor för magsårssjukdom, 486 miljoner kronor för reflux och halsbränna samt 480 miljoner kronor för NUD eller totalt 1 593 miljoner kronor. I detta totalbelopp ingår även kostnader för antibiotika vid magsårsbehandling.

Beräkning av antalet läkarbesök samt kostnader

Uppgifterna om antalet läkarbesök hos allmänpraktiker vid magbesvär varierar marginellt från två besök per patient till 2,2 besök (Tierp respektive Skytteholm). Antalet läkarbesök på sjukhusmottagning har beräknats till 5 per 1 000 invånare i Skåne [9]. Om antagandet att antalet patienter årligen uppgår till cirka 275 000 skulle antalet besök hos allmänpraktiker (i primärvård, fritidspraktiker och privatpraktiker) kunna skattas till mellan 550 000 och 605 000. För en skattning användes 575 000 läkarbesök. Med en genomsnittlig kostnad per läkarbesök av 830 kronor [7], uppräknad med konsumentprisindex [19], skulle detta innebära en kostnad av cirka 477 miljoner kronor. Till denna summa ska läggas cirka 34 000 läkarbesök på sjukhusmottagningar (skattat från data i Skåne) till en genomsnittlig kostnad av 1 195 kronor. Detta skulle motsvara en kostnad av cirka 41 miljoner kronor. Den sammanlagda kostnaden för läkarbesök skulle därmed motsvara cirka 518 miljoner kronor.

Beräkning av antalet vårddagar samt kostnader

Antalet vårddagar för diagnosgrupperna (ICD-9) 530 (Matstrupens sjukdomar) (22 218 vårddagar), 531 (Sår i magsäcken) (26 133 vårddagar), 532 (Sår i tolvfingertarmen) (18 001 vårddagar), 533 (Sår på magsäcken eller tolvfingertarm utan angiven lokalisation) (1 944 vårddagar) och 536 (Rubbningar i magsäckens funktion) (2 418 vårddagar) uppgick år 1996 sammanlagt till 70 714 dagar [14]. Med en beräknad genomsnittlig kostnad per vårddag av cirka 2 750 kronor [7] skulle detta motsvara cirka 194 miljoner kronor. I ovanstående beräkningar till genomsnittliga vårddagskostnad respektive kostnad per läkarbesök ingår kostnader för operationer, gastrokopier m m. För att undvika dubbelräkning görs därför ingen separat beräkning för dessa.

Indirekta kostnader

I denna beräkning inkluderas enbart förtidspensioneringar samt sjuk-skrivningsdagar, även om förluster av livskvalitet till följd av smärta och obehag också bör beaktas. Uppgifter om antalet förtidspensioneringar visar att utvecklingen är stabil med relativt få individer som tillkommer årligen. År 1996 beviljades 34,5 förtidspensioneringar för män och 30,75 för kvinnor uttryckt i heltidsekvivalenter [12]. Beräknat som genomsnittliga lönekostnader inklusive sociala kostnader, dvs vad en arbetsgivare får betala i lön på arbetsmarknaden, motsvarar de sammanlagt 65,25 heltids förtidspensioneringarna för år 1996 cirka 120 miljoner kronor beräknat som nuvärdet av produktionsförluster fram till ålderspensioneringen.

Efter förändringarna i sjukförsäkringssystemet råder viss osäkerhet om antalet faktiska frånvarodagar vid sjukdom, sedan arbetsgivarna övertog ansvaret och statistikföringen för de första 14 dagarna. De reducerade ersättningarna, inklusive karensdag, har också påverkat sjukskrivningsmönstret. Vidare har metoderna för utredning förändrats över tiden och därmed behovet av sjukskrivning. Totalt sett har antalet sjukskrivningsdagar i officiell statistik i det närmaste halverats. Det är rimligt att anta att "sjuknärvaron" samtidigt har ökat på arbetsplatserna samt att delar av sjukfrånvaron tas ut i form av semesterdagar, flexdagar och liknande. För år 1990, vid tiden före de stora förändringarna av sjukförsäkringssystemet, uppgick antalet sjukskrivningsdagar (inklusive gastrit) till cirka 2,4 miljoner dagar [11]. Om antalet sjukskrivningsdagar för magbesvär har reducerats med mellan 25 procent [20] och 40 procent [16] skulle detta indikera cirka 1,4–1,8 miljon sjukskrivningsdagar för magbesvär.

En alternativ beräkning kan göras med utgångspunkt från sjukfrånvaro för dyspepsi och reflux 1990 [11]. Dessa beräknas motsvara cirka 5 procent av sjukfrånvaron för dag 15–28 och cirka 1,5 procent av sjukfrånvaron mer än fyra veckor. Sjukfrånvaron för dag 1–14 utgör enligt Svenska Arbetsgivareföreningens (SAF) statistik för 500 medlemsföretag cirka 88 procent av sjukfrånvaron från dag 15 [16]. Från denna statistik för dag 1–14 respektive från dag 15 kan en skattning göras att det totala antalet sjukskrivningsdagar uppgår till cirka 1,9 miljoner dagar. Med en beräkning baserad på intervallet 1,4 till 1,9 miljoner dagar och genomsnittlig lönekostnad (inklusive sociala kostnader) skulle detta motsvara cirka 1 780 till 2 410 miljoner kronor.

Sammanlagt skulle enligt dessa beräkningar de totala indirekta kostnaderna för 1996 kunna skattas till intervallet 1 900 till 2 530 miljoner kronor.

Sammanfattning av kostnads kalkylen för denna rapport

Den totala skattningen av samhällsekonomiska kostnader till följd av dyspepsi och liknande magbesvär enligt här använda definitioner uppgår till mellan cirka 3 742 och 4 372 miljoner kronor. Av dessa skulle 1 842 miljoner kronor eller 42 till 49 procent (beroende på om jämförelsen görs med lägsta eller högsta skattade samhällskostnad) vara direkta kostnader för sjukvård och läkemedel medan resterande 1 900 till 2 530 miljoner kronor (51 till 58 procent) skulle avse indirekta kostnader. Läkemedelskostnaderna, 1 130 miljoner kronor för år 1997, motsvarar mellan 26 till 30 procent av de totala kostnaderna.

Jämförelse med andra kostnadsberäkningar

De kalkylerade kostnaderna för magbesvär avser endast delvis samma diagnosgrupper. En jämförelse med beräkningar från 1970-, 1980- och 1990-talet (Tabell 1) är därför inte helt enkel att göra. Dessutom ger uppräkningsindex av äldre studier inte en fullt rättvisande bild av kostnadsutvecklingen i sjukvården. Några slutsatser kan ändå dras av sammanställningen i Tabell 1. Som en konsekvens av ändrade behandlingsmöjligheter har kostnadsstrukturen förskjutits från de direkta kostnaderna från 1970–80-talen till 1990-talet. Behovet av sjukskrivning vid magbesvär har minskat något, sannolikt också behovet av förtidspensionering. Sjukvårdskostnaderna har minskat för slutenvård och operationer men ökat dels för den öppna vården, dels och i synnerhet för läkemedelskostnader.

Läkemedelskostnadernas andel av de totala kostnaderna har ökat från 2–3 procent till 26–41 procent. Utvecklingen har således varit gynnsam för en ökad behandling av magbesvär i öppen vård.

Den sammanlagda samhällskostnaden för magbesvär enligt denna rapportens beräkning kan för 1997 skattas till mellan 3,7 och 4,4 miljarder kronor. Med stöd i tidigare framtagna beräkningar förefaller samhällets totala

kostnader för magbesvär vara relativt oförändrade över tiden, men med inbördes förskjutningar mellan olika direkta och indirekta kostnader.

Det minskade behovet av operationer över tiden kan sannolikt värderas högt sett ur individens perspektiv. En studie av betalningsviljan (WTP) för att undvika operationer skulle kunna ge en sådan värdering. I nuläget föreligger dock ingen sådan studie.

Antalet operationer vid ventrikelsår respektive duodenalsår har successivt minskat sedan mitten av 1950-talet [4]. Nedgången i antalet operationer började i tiden före introduktionen av fiberendoskopi respektive medicinsk behandling med H₂-blockerare. Operationsfrekvensen vid duodenalsår och ventrikelsår per 100 000 invånare har följt en ganska linjär minskning från 1950-talet till mitten av 1990-talet. Beräknat per 100 000 invånare utgör operationsfrekvensen nuförtiden cirka 15 procent av den som rådde under 1950-talet.

Enbart för tiden 1981 till 1994 har antalet operationer minskat vid sår på magsäcken från cirka 850 per år till cirka 130 [15]. På motsvarande vis har ingrepp vid duodenalsår minskat från cirka 900 till cirka 120. Den sammanlagda lägre resursanvändningen av cirka 1 500 operationer per år kan grovt skattas till cirka 30 miljoner kronor årligen enbart för operationerna. Till detta kommer sjukskrivning, kvarstående besvär efter operation, minskad risk för dödlighet m m.

Sammanfattning

Vår beräkning visar att samhällskostnaden för magbesvär kan skattas till mellan 3,7 och 4,4 miljarder kronor. Jämförelser med tidigare beräkningar visar på en ungefär oförändrad totalkostnad över tiden. Samtidigt har kostnadsstrukturen förändrats mot en ökad andel för läkemedelskostnader och minskad kostnadsandel för operationer.

Tabell 1 Samhällets kostnader för magbesvär enligt olika beräkningar.

	Hertzman [5]	Nyrén [10]	Agréus [1]	SBU
Avser år	1975	1980–82	1997	1997
Diagnoser	Sår i magsäck, tolvfingertarm	GERD	Dyspepsi	Sår i magsäck, tolvfingertarm Dyspepsi
Vård dagar	167 700	3 560	32 476	70 714
Operationer	anges ej	ca 1 400	1 350	anges ej
Läkarbesök	129 600	480 000	350 000	575 000
Sjukdagar	1 387 000	1 376 000	5 % 15–28 dagar och 1,5 % > 28 dagar	1 400 000 –1 900 000
Förtids-pensioneringar	317	46	110	65,25
Direkta kostnader Mkr	107	268	2 064	1 842
Indirekta kostnader Mkr	272	2 518	1 021	1 900–2 530
Totala kostnader Mkr	379	2 786	3 085	3 742–4 372
Omräknat till 1997 Mkr	2 000	5 920	3 085	3 742–4 372
Kostnadsstruktur i % direkta	22 %	9 %	67 %	42–49 %
(varav läkemedel)	(3 %)	(2,2 %)	(41 %)	(26–30 %)
indirekta	78 %	91 %	33 %	51–58 %

Referenser

1. Agréus L, Borgquist. Economic costs in Sweden for dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. 1999. Submitted for publication.
2. Apoteksbolaget. Svensk läkemedelsstatistik 1997. Apoteksbolaget, Stockholm 1998.
3. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford University Press, Oxford, 1997.
4. Gustavsson S, Nyrén O. Time trends in peptic ulcer surgery 1956 to 1986: A nationwide survey in Sweden. *Annals of Surgery* 1989;210:704-09.
5. Herzman P, Jönsson B, Lindgren B. Magsårssjukdomarnas ekonomiska kostnader, IHE Meddelanden 1979:6. Lund 1979.
6. Koopmanschap MA, van Rutten FFH, van Ineveld BM, van Roijen L. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *Journal of Health Economics* 1995; 14:171-89.
7. Landstingsförbundet. Kostnader per patient, vård dag, läkarbesök 1993. Stockholm 1995.
8. Lindgren B. Cost of Illness in Sweden 1960-1980. IHE. Lund 1982.
9. Lithman T, Luthman C, Noreen D. Statistisk uppföljning och analys av förskrivning och användning av läkemedel i öppen vård inom Region Skåne. Rapport 1. Lund 1998. Stencil.
10. Nyrén O, Adami H-O, Gustavsson S et al. Social and economic effects of non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1985;109:41-47.
11. Riksförsäkringsverket. RFV Redovisar 1996:3. Sjukfrånvarons diagnoser och avslutningsanledningar 1990. RFV. Stockholm 1996.
12. Riksförsäkringsverket RFV. Förtids-pensioneringar 1996. RFV Stockholm 1998.
13. Riksförsäkringsverket RFV. Ohälsotal och sjuktal 1997. RFV Stockholm 1998.
14. Socialstyrelsen. EPC. Patientregistret. Vård dagar 1996. Socialstyrelsen 1998.
15. Socialstyrelsen. Medicinsk faktadatabas (Mars). Medicinteknologisk utveckling och vårdkonsumtion inom sluten somatisk korttidsvård 1991-2011. Socialstyrelsen. Stockholm. Nr 5 December 1996. (Komplettering för åren 1995 och 1996 gjord av Robert Olbers, Socialstyrelsen).
16. Svenska arbetsgivareföreningen SAF. Tidsredovisningen 1996. Stockholm 1997. Stencil.
17. Svärdsudd K, Korpela M. Diagnosredovisning för läkarbesök år 1997 vid vårdcentralen i Tierp. Uppsala universitet. Rapport 1998-11-15. Stencil.
18. Statistiska centralbyrån, SCB. Undersökningar om levnadsförhållanden.
19. Statistiska centralbyrån, SCB. Konsumentprisindex. Statistisk årsbok 1998. Stockholm 1998.
20. Statistiska centralbyrån, SCB. Arbetskraftsundersökningarna (AKU). SCB. Stockholm 1996.

21. Williams A. The nature, meaning and measurement of health and illness; an economic viewpoint. *Soc Sci Med* 1985;20:1023-27.

16. Alternativa beslutsvägar för utredning och behandling av dyspepsi

Få differentialdiagnoser hos unga patienter med outredd dyspepsi

Hos unga patienter med dyspepsi är urvalet av förstahandsdiagnoser begränsat. Om patienten inte tidigare haft magsår är funktionell dyspepsi det utan jämförelse mest sannolika alternativet. Om symtomen domineras av sura uppstötningar, halsbränna och/eller smärta bakom bröstbenet kan diagnosen gastroesofageal reflux anses vara säkerställd utan ytterligare utredning. I mer sällsynta fall förekommer tolvfingertarmssår (ulcus duodeni) och sår i magsäcken (ulcus ventriculi). Sannolikheten för ännu mer ovanliga gastrointestinala sjukdomar såsom kronisk pankreatit, motilitetsrubbingar/intestinal pseudoobstruktion, coeliaki, Crohns sjukdom eller andra sjukdomar i tunntarmen är så liten att dessa diagnoser sällan beaktas vid första konsultationen. Däremot övervägs nästan alltid möjligheten av cancer i magsäcken, trots att sannolikheten är försvinnande liten hos unga patienter (i hela Sverige diagnostiserades 1995 totalt 18 ventrikelcancerfall som var 40 år eller yngre). Eftersom patientens oro för cancer kan vara en faktor som bidrar till att vidmakthålla symtomen och ofta är den yttersta orsaken till läkarkonsultationen kan ett trovärdigt lugnande besked ha en avsevärd terapeutisk effekt.

I praktiken övervägs alltså 2–3 organiska diagnoser vid primär utredning av unga patienter med dyspepsi som inte är refluxlik: tolvfingertarmssår, magsäckssår och magsäckscancer. Praktiskt taget alla med tolvfingertarmssår och cirka 80 av de med sår eller cancer i magsäcken är infekterade med *H. pylori*. Uppgifterna i litteraturen om hur många bland de med funktionell dyspepsi som är infekterade är motstridiga och torde ha att göra bl a med de undersökta gruppernas socioekonomiska status. Klart är dock att andelen är lägre än hos de med sår eller cancer.

H. pylori-test – ett användbart urvalsinstrument för gastroskopi?

Då antalet konsultationer för dyspepsi är stort (se Kapitel 4) hotar ett alltför vidlyftigt utredande att överbelasta gastroskopiavdelningarna, till förfång för patienter med ett mer akut utredningsbehov. Därför har det föreslagits [3,4,5,6,7] att serologisk diagnostik av *H. pylori* – ett icke-invasivt och förhållandevis billigt test – ska föregå annan utredning (i praktiken gastroskopi) av unga patienter utan allvarliga varningssymtom. Först om *H. pylori*-testet utfaller positivt (patienten visar tecken på infektion) går man vidare med utredningen. Om det å andra sidan utfaller negativt är sannolikheten för organisk sjukdom så liten att det inte ”lönar sig” att utreda. Patienten kan då få besked om att tillståndet med största sannolikhet inte är farligt, varpå symtomatisk behandling förutsätts kunna inledas. Testet ska alltså fungera som ett övergripande test på organisk sjukdom.

”Test-and-scope”: publicerade utvärderingar

Är ”test-and-scope” en kostnadseffektiv ansats? Låt oss granska förutsättningarna. Enligt huvuddelen av de publicerade rapporterna kan 25–33 procent av gastroskopierna sparas in utan att man förbiser för patienten väsentlig patologi i magsäcken [2]. Det är dock viktigt att notera att dessa studier genomförts på patienter som redan selekterats för gastroskopi, på specialiserade centra, där prevalensen såväl av *H. pylori*-infektion som av organisk sjukdom sannolikt är annorlunda än i de öppenvårdspopulationer där denna strategi är tänkt att användas. Prevalensen av sjukdomen i den population där ett diagnostiskt test används är i enlighet med Bayes teorem angående betingade sannolikheter av stor betydelse för testresultatens positivt och negativt prediktiva värden. Det innebär också att andelarna falskt negativt och falskt positivt testresultat är beroende av sjukdomsprevalensen. Därmed är det svårt att överföra resultaten av ovanstående studier till t ex svensk primärvård. I en italiensk studie [7] noterades att andelen missade diagnoser var betydligt högre när ”test-and-scope”-strategin användes vid icke-specialiserade enheter, jämfört med när den användes vid en universitetskliniken med specialintresse för övre gastrointestinala sjukdomar och *H. pylori*. Även om denna skill-

nad till del kan förklaras av att ett något sämre *H. pylori*-test användes vid de icke-specialiserade klinikerna berodde den sannolikt också på att prevalenserna av *H. pylori*-infektion och organisk sjukdom var olika vid de olika enheterna. En annan svaghet med hittills publicerade utvärderingar av ”test-and-scope”-strategin är att man enbart använt sig av andelen missade diagnoser som slutpunkt. Av större intresse är hur det faktiskt går för patienterna på lite längre sikt, t ex ett år. Det är inte självklart att ett negativt *H. pylori*-test övertygar den dyspeptiska patienten om att möjligheten av organisk sjukdom är utesluten. Tvärtom finns det indikationer på att många patienter behöver en negativ gastroskopi för att kunna förlika sig med sina symtom. I en dansk studie, där man randomiserade patienter mellan prompt gastroskopi med efterföljande riktad behandling eller empirisk provobehandling utan gastroskopi visade det sig att 66 procent i den senare behandlingsarmen ändå genomgick gastroskopi inom ett år [1]. Om denna siffra även gäller patienter som får ett negativt *H. pylori*-test som enda utredning blir vinsten med *H. pylori*-screeningen osäker. Det är också oklart hur en opåkallad diagnostik av *H. pylori* påverkar sjukdomsupplevelsen hos patienter med endoskopi-negativ, funktionell dyspepsi, och hur primärvårdsläkare sedan handlägger dessa patienter. Vilka blir de sjukvårdsekonomiska konsekvenserna om en stor andel av dessa patienter blir föremål för eradikeringsbehandling?

Egen beslutsanalys av ”test-and-scope” versus prompt gastroskopi av alla

För att belysa dessa frågor har vi genomfört en beslutsanalys där vi jämfört ”test-and-scope”-strategin med en strategi som innefattar prompt gastroskopi och riktad behandling. De patienter som omfattas av analysen är personer som för första gången söker för dyspepsi, är 45 år eller yngre, inte har sura uppstötningar eller halsbränna som dominerande symtom, och inte har några alarmerande symtom som viktnedgång, gastrointestinala blödningar, gulsot, eller palpabel tumör. Tidsperspektivet är ett år från första läkarkontakt. Beslutsträdet är avbildat i Figur 1. Genom att multiplicera sannolikheterna för varje utfall med deras sjukvårdskostnader och addera dessa produkter för alla grenar/utfall som utgår från ”test-and-scope”-valet erhåller man en vägd genomsnittskostnad för alla patienter som handläggs på detta sätt. På samma sätt beräknas genomsnittskost-

naden för alla patienter som handläggs med prompt gastroskopi. För varje utfall anges också en så kallad "utility" (nytta) som anger hur stor andel som återvunnit full livskvalitet. En "utility" på 1 betyder att en patient uppnått full livskvalitet, en "utility" på 0,7 betyder att en patient bara har uppnått 70 procent av full livskvalitet. I en särskild analys har vi använt dessa "utilities" för att justera för det faktum att inte alla uppnår full livskvalitet inom det uppföljda året. Vi får då kostnaden per livskvalitetsjusterat levnadsår.

Förutsättningar för beslutsträdet

Uppgifter om skattade kostnader för använda resurser framgår av Tabell 1. Behandlingsstrategier för olika sjukdomstillstånd sammanfattas i texten. Detta gäller även använda läkemedel för vilka kostnaderna är baserade på uppgifter från FASS.

Tabell 1 Kostnader för använda resurser.

Resurs	Kostnad kr
Serologiskt H. pylori-test	200
Gastroskopi	1 500
Läkarbesök i primärvården	800
Läkarbesök specialist	1 100
Läkarbesök, återbesök, 25% hos specialist, 75% hos allmänläkare	875
Empirisk prövobehandling utan diagnos	300
Urea-utandningstest	500
Vårddag kirurgisk klinik	2 800
Terminalvård	35 000
Operation för ventrikelcancer	80 000

Övriga förutsättningar för beslutsträdets alternativ är följande:

- *Empirisk prövobehandling utan diagnos.* Under det följande året för patienter som inte återkommer.
- *H. pylori-behandling.* 30 procent får kombinationen Losec-Amoxicillin-Klaritromycin, 10 procent får kombinationen Losec-Amoxicillin-Flagyl, 60 procent får kombinationen Losec-Klaritromycin-Flagyl.
- *Handläggning/behandling av H. pylori-positiva patienter som inte svarat på initial behandling.* En kur med en H₂-receptorantagonist (H₂RA), två återbesök, ny gastroskopi, odling/resistensbestämning samt ny *H. pylori*-kur. Med denna handläggning beräknas 90 procent vara ”botade”/symtomfria efter ett år.
- *Empirisk handläggning av endoskopiutredd funktionell dyspepsi och där H. pylori-test har företagits.* En kur med en H₂-receptorantagonist (H₂RA) av billigaste slag till 25 procent, en kur protonpumpshämmare (PPI) till 50 procent, en kur antacida till 80 procent; 25 procent kommer på återbesök; 5 procent genomgår vidare utredning. Med denna behandling beräknas 70 procent vara ”botade”/symtomfria efter ett år.
- *Empirisk handläggning av endoskopiutredd funktionell dyspepsi och H. pylori-test inte har företagits.* En kur med en H₂-receptorantagonist (H₂RA) av billigaste slag till 25 procent, en kur protonpumpshämmare (PPI) till 50 procent, en kur antacida till 80 procent; 25 procent kommer på återbesök; 5 procent genomgår vidare utredning. Vi antar också att 20 procent genomgår *H. pylori*-serologi, initierad av behandlande läkare. Av de *H. pylori*-testade är 20 procent positiva (45 år) och får en *H. pylori*-kur. Av dessa behandlade blir 14 procent inte seronegativa utan får först en kur med H₂RA, sedan genomgår personen ny gastroskopi med odling och resistensbestämning och får dessutom en ny *H. pylori*-kur. Med denna handläggning beräknas 70 procent vara ”botade”/symtomfria efter ett år.
- *Riktad behandling mot H. pylori-negativt ulcus (oftast ventrikelulcus).* 75 procent får en kur PPI, 25 procent får en kur med ett prostaglandinpreparat. Vidare beräknas en ytterligare gastroskopi krävas i 80 procent

av fallen. Med denna behandlingsstrategi beräknas 90 procent vara ”botade”/besvärslösa efter ett år.

- *Empirisk behandling av missat ulcus.* Bara 60 procent förväntas vara ”botade”/besvärslösa efter ett år.
- *Riktad behandling mot esofagit.* Antas innebära 2 månader PPI-behandling och 200 dagar H₂-receptor-antagonistbehandling i underhållsdos.
- *Operation för ventrikelcancer.* Bland patienter som blir föremål för operation (70 procent) beräknas 30 procent bli botade. Fördröjning av operationen leder till att 68 procent kan opereras och 29 procent blir botade.
- *Väntetider för gastroskopi.* Det antas att 40 procent av mag- och tolvfingertarmsåren missas pga att såren redan hunnit läka under väntetiden (gastroskopins sensitivitet visavi ulcus är alltså 60 procent).

Resultat

Med ovanstående förutsättningar, och med de sannolikheter för utfall som redovisas i beslutsträdet i Figur 1, visar det sig att de båda strategierna kostar ungefär lika mycket. I själva verket är ”test-and-scope”-strategin något dyrare än prompt gastroskopi, 2 685 mot 2 528 kronor per patient. Om man istället räknar kostnad för livskvalitetsjusterat patientår (enligt här gjorda antaganden) så är skillnaden proportionellt mindre, 3 503 mot 3 496 kronor.

Känslighetsanalys

Resultatet är känsligt för hur stor andel av patienterna som återkommer av de som vid *H. pylori*-testning är negativa och därför inte initialt gastroskoperas (se Tabell 2). Däremot är resultatet i stort sett okänsligt för rimliga variationer i ulcus-prevalens (6–20 procent) liksom för gastroskopins sensitivitet (60–80 procent).

Tabell 2 Känslighetsanalys.

Alternativ	Villkor	Mest kostnads-effektiva strategin
Prompt gastroskopi (inga patologiska fynd) 20 % <i>H. pylori</i> -testas ändå	66 % återkommer	Gastroskopi prompt
Dito	≤ 60 % återkommer	Test-and-scope
Prompt gastroskopi men inget <i>H. pylori</i> -test	< 58 % återkommer	Test-and-scope
Eradikeringsbehandling av <i>H. pylori</i> -positiva i test-and-scope-gruppen	70 % av <i>H. pylori</i> -positiva har negativ gastroskopi	Gastroskopi prompt
Dito	Dito, men < 56 % av de med negativt <i>H. pylori</i> -test återkommer	Test-and-scope

Slutsatser

Även om ovanstående kostnadsanalys bara är en teoretisk räkneövning kan vissa slutsatser dras. För det första är den helt avgörande frågan för ”test-and-scope”-strategins framgång hur patienterna, som med hjälp av *H. pylori*-testet undandras vidare utredning, reagerar. Om mer än 55–60 procent återkommer och blir föremål för gastroskopi har vinsten redan ätits upp. En annan faktor som har betydelse för kostnadsutfallet är i vilken utsträckning ”opportunistisk” *H. pylori*-screening sker även hos de som initialt handläggs med prompt gastroskopi. Vidare förskjuts kostnaderna till ”test-and-scope”-strategins nackdel om patienter med funktionell dyspepsi, som vid den initiala *H. pylori*-testningen befinns vara positiva, blir föremål för eradikeringsbehandling.

Hur det i praktiken förhåller sig med patienters och läkares förhållnings-sätt på dessa tre avgörande punkter kan vi i dagens läge bara spekulera om. Tillförlitliga svar kan ges först sedan frågorna belysts i en randomiserad studie. I en sådan randomiserad studie kan man även undersöka om det finns viktiga skillnader mellan handläggningsstrategierna vad gäller patienternas tillfredsställelse. I den danska randomiserade studien

som jämförde prompt gastroskopi med empirisk prövobehandling [1] fick man indikationer på att sådana skillnader kan finnas.

Prediktiva värden av *H. pylori*-test

Ytterligare några reflektioner kan göras rörande screening av *H. pylori* som urvalsinstrument inför utredning av dyspeptiska patienter. Som tidigare nämnts kommer testresultatets innebörd att vara starkt avhängigt inte bara av testets mätegenskaper (sensitivitet och specificitet) utan också av prevalensen av *H. pylori*-infektion i den testade befolkningen. Om man t ex använder ett serologiskt *H. pylori*-test med sensitiviteten 94 procent och specificiteten 90 procent (alltså ett ganska hyggligt test) i en population med en *H. pylori*-prevalens av 20 procent kommer 1,6 procent av de med ett negativt test att trots allt faktiskt vara infekterade, medan motsvarande procenttal är 9 procent om prevalensen *H. pylori*-infektion i den testade populationen är 60 procent. Säkerheten med vilken *H. pylori*-infektion – och därmed också organisk sjukdom – utesluts varierar alltså med infektionsprevalensen. Om prevalensen är låg (vilket är fallet med unga patienter i Sverige) får man istället problem med en stor andel av falska svar bland de med positivt test. I det ovanstående exemplet (med en infektionsprevalens på 20 procent) är inte mindre än 30 procent av de med positivt *H. pylori*-test faktiskt oinfekterade. Än värre blir situationen om testet har lägre specificitet, t ex 80 procent. Då blir i det ovanstående exemplet andelen av de med positivt test som felaktigt utpekats som infekterade hela 46 procent. Om vetskapen om ett positivt *H. pylori*-test inverkar menligt på livskvaliteten, t ex genom att skapa oro och kanske leda till onödig behandling, kan de falskt positiva testerna ha märkbar inverkan på det övergripande resultatet av sjukvårdens alla insatser för att bota och lindra dyspepsi.

H. pylori-test som diagnostiskt test för ulcus/cancer

Hur bra är då *H. pylori*-screening som ett test för att fastställa om en patient har ulcus eller cancer? I vår beslutsanalys antog vi att 3,6 procent i den oselekerade patientpopulationen faktiskt har ulcus och att 0,075 procent har cancer, alltså totalt 3,675 procent. Sensitiviteten av Helicobacter-serologin visavi organiskt fynd (dvs proportionen av alla med de

aktuella organiska sjukdomarna som verkligen får ett positivt serologiskt test) uppskattas till 85 procent, dels är testet i sig inte 100 procent sensitivt för *H. pylori*-infektion, dels är inte alla med ulcus och cancer infekterade med *H. pylori*. Låt oss dessutom anta att seroprevalensen (andelen *Helicobacter*-positiva i åldersgruppen) är 20 procent. Vi kan konstruera en 4-fältstabell gällande 10 000 tänkta fall som söker för dyspepsi för första gången. Om 3,675 procent har sår eller cancer kan tabellen fyllas i enligt följande:

	Sår eller cancer	Frisk	
H. pylori-serologi positiv	-	-	
H. pylori-serologi negativ	-	-	
	368	9 632	10 000 individer

Om 20 procent av alla testade är *H. pylori*-positiva kan tabellen fyllas i ytterligare:

	Sår eller cancer	Frisk	
H. pylori-serologi positiv	-	-	2 000
H. pylori-serologi negativ	-	-	8 000
	368	9 632	10 000 individer

Om sensitiviteten är 85 procent:

	Sår eller cancer	Frisk	
H. pylori-serologi positiv	313	-	2 000
H. pylori-serologi negativ	55	-	8 000
	368	9 632	10 000 individer

Nu kan resten av de tomma rutorna fyllas i med enkla beräkningar utifrån radtotalerna:

	Sår eller cancer	Frisk	
H. pylori-serologi positiv	313	1 687	2 000
H. pylori-serologi negativ	55	7 945	8 000
	368	9 632	10 000 individer

Från denna tabell kan vi beräkna positivt och negativt prediktiva värden (PPV och NPV).

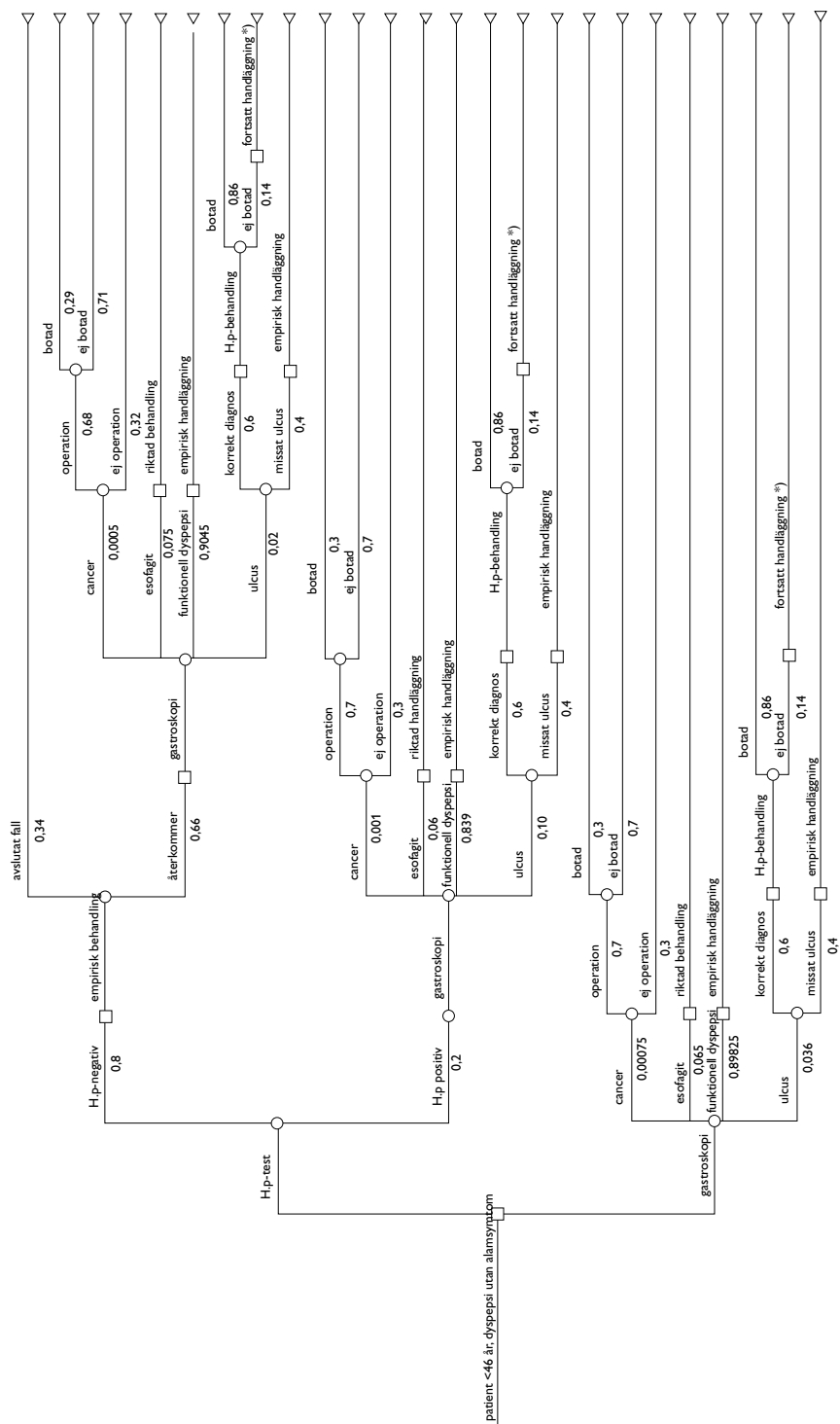
I detta fall är det negativt prediktiva värdet $NPV = 7945/8\ 000 = 99,3$ procent. Ett negativt test indikerar alltså att individen med stor sannolikhet är utan ulcus eller cancer. Man måste dock betänka att eftersom prevalensen av dessa sjukdomar bara var 3,675 procent var sannolikheten att individen skulle vara utan organisk sjukdom redan före testet 96,325 procent. Det negativa testresultatet har alltså ökat sannolikheten att personen är utan de aktuella sjukdomarna från 96 procent till 99 procent. Denna vinst kan möjligen betraktas som marginell och måste ställas mot de förväntade kostnader som testningen för med sig.

När det gäller det positivt prediktiva värdet (PPV) är situationen mindre gynnsam. $PPV = 313/2\ 000 = 15,7$ procent. Detta innebär att sannolikheten att en individ med positivt testresultat verkligen har ulcus eller cancer bara är drygt 15 procent. Eller med andra ord: För varje korrekt "träff" med testet går det drygt 5 med falskt positivt test. *H. pylori*-screening är alltså ett dåligt diagnostiskt test för ulcus eller cancer. Den helt överskuggande frågan är då vad ett falskt positivt test verkligen betyder för patienten och hans/hennes sjukvårdskonsumtion. I dag vet vi alltför lite om dessa konsekvenser för att avfärda dem som betydelslösa.

Sammanfattning

Endast marginellt fler sjuka individer kan identifieras med hjälp av *Helicobacter pylori*-screening. De falskt positiva testresultaten är mång-

falt fler och kan medföra ökad oro för patienten med ökad konsumtion av sjukvård och läkemedel. *Helicobacter pylori*-screening är därför ett dåligt diagnostiskt test för ulcus eller cancer.



□ = beslutsnod, anger en valsituation. Under varje gren utgående från en sådan nod anges sannolikheten för respektive utfall.

○ = utfall som inträffar med mätbara sannolikheter.

◁ = terminalnod (slutligt utfall). De i trådet ingående terminalnoderna ska tillsammans i princip täcka alla tänkbara utfall. För varje slutligt utfall (=terminalnod) beräknas den sammanlagda sjukvårdskostnaden som summan av olika delutfall (kostnad multiplicerad med utfall).

* Den fortsatta handläggningen antas motsvara: 2 återbesök hos läkare, gastroskopi, resistensbestämning, H. pylori-behandling samt H2RA.

Figur 1 Beslutsträd rörande handläggningen av patienter ≤ 45 år utan alarmsymtom och med symptom som inte domineras av reflux. Uppföljningstid ett år.

Referenser

1. Bytzer P, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Empirical H2-blocker therapy or prompt endoscopy in management of dyspepsia. *Lancet* 1994;343:811-16.
2. Bytzer P. Can non-invasive Helibacter pylori testing save endoscopy? [editorial]. *Endoscopy* 1997;29:649-51.
3. Loffeld RJ, Stobberingh E, Flendring JA, van Spreuwel JP, Arends JW. Diagnostic value of an immunoassay to detect anti Campylobacter pylori antibodies in non-ulcer dyspepsia. *Lancet* 1989;1(8648): 1182-85.
4. McColl KE, el-Nujumi A, Murray L, el-Omar E, Gillen D, Dickson A et al. The Helibacter pylori breath test; a surrogate marker for peptic ulcer disease in dyspeptic patients. *Gut* 1997;40:302-06.
5. Patel P, Khulusi S, Mendall MA, Lloyd R, Jazrawi R, Maxwell JD et al. Prospective screening of dyspeptic patients by Helibacter pylori serology. *Lancet* 1995;346:1315-18.
6. Sobala GM, Crabtree JE, Pentith JA, Rathbone BJ, Shallcross TM, Wyatt JI et al. Screening dyspepsia by serology to Helibacter pylori. *Lancet* 1991;338:94-96.
7. Vaira D, Stanghellini V, Menegatti M, Palli D, Corinaldesi R, Miglioli M. Prospective screening of dyspeptic patients by Helibacter pylori serology: a safe policy? The Italian Helibacter pylori Study Group. *Endoscopy* 1997;29:595-601.

17. Sammanfattning av andra rapporter om dyspepsi

Det finns stort intresse för frågeställningar till utredning och behandling av dyspepsi även internationellt. Under senare år har ett flertal rapporter publicerats i andra länder och ytterligare rapporter är under bearbetning. I detta kapitel sammanfattas några rapporter vars slutsatser kan jämföras med de, som föreliggande SBU-rapport omfattar.

CCOHTA (1996)

CCOHTA, Canadian Coordination Office for Health Technology Assessment, den kanadensiska motsvarigheten till SBU, bedriver bl a ett projekt för kostnadseffektivitetsanalys av olika behandlingsalternativ vid dyspepsi. Rapporternas bedömningar baseras på randomiserade kontrollerade studier (RCT) av gastroskoperade patienter. Resursanvändningen har skattats av experter, men beaktar endast så kallade direkta sjukvårdskostnader för läkemedel och för läkarbesök. Kostnaderna är skattade från vid tiden för rapporten gällande ersättningsnivåer i den kanadensiska delstaten Ontario. Bedömningarna utgår vidare från att inga biverkningar förekommer samt att patienterna följer behandlingsföreskrifterna fullständigt (100 procent behandlingsföljsamhet).

Farmakologisk behandling av refluxsjukdom

Utgångspunkt för rapporten är publicerade randomiserade kontrollerade studier (RCT) av bedömd god kvalitet [3]. I en meta-analys sammanställs och analyseras resultaten av studierna. Den primära behandlingseffekten vid jämförelsen är besvärsfrihet från GERD. Rapporten har två syften, dels att hitta den mest effektiva behandlingen av akut esofagit av grad II–IV (enligt Savary-Miller), dels att göra en kostnadseffektivitetsanalys av underhållsbehandling med ranitidin jämfört med underhållsbehandling med omeprazol eller cisaprid under ett år. I rapporten sammanställs ("poolas") läknings- och återfallsfrekvenser från olika studier för beräkning av sjukdomsperiodernas längd. I rapporten dras följande slutsatser:

Om man endast väljer att behandla den akuta episoden får man en hög andel återfall jämfört med underhållsbehandling (t ex med omeprazol återfall i 86 procent jämfört med 23 procent). Underhållsbehandling med omeprazol leder till något bättre läkningsfrekvens än underhållsbehandling med cisaprid (23 procent jämfört med 36 procent återfall) och väsentligt mycket bättre läkningsfrekvens än underhållsbehandling med ranitidin (23 procent jämfört med 94 procent återfall). Analysen visar att underhållsbehandling med omeprazol är mest kostnadseffektiv. Jämfört med underhållsbehandling med ranitidin innebär korttidsbehandling med omeprazol en något reducerad kostnad och fler besvärsfria veckor. Underhållsbehandling med omeprazol ger enligt rapporten ännu fler besvärsfria veckor men till ökade kostnader. Cisaprid, slutligen, är inget alternativ att överväga då kostnaderna ökar jämfört med ranitidin och behandlingseffekten blir mer kortvarig.

Tabell 1 Skillnader i resultat av olika behandlingsstrategier jämfört med ranitidin.

Strategi	Skillnader i kostnader per 1 000 patienter (kanadensiska dollar)	Skillnader i besvärsfria veckor per patient
Omeprazol korttid	- 52	3,41
Omeprazol underhåll	348	6,22
Cisaprid underhåll	2	-0,89

För ytterligare 348 dollar beräknas man uppnå ytterligare sex besvärsfria veckor jämfört med ranitidin som underhållsbehandling.

Utöver begränsningarna i det valda perspektivet, dvs sjukvårdshuvudmannens, framhålls i rapporten dels att olika svårighetsgrader av GERD förekommer men att dessa inte har beaktats i rapporten, dels att GERD ofta är ett kroniskt tillstånd medan kostnadseffektivitetsanalyserna var avgränsade till ett år.

Farmakologisk behandling av magsårssjukdom.

I den andra rapporten från CCOHTA avser man att besvara frågan vilken behandlingsstrategi som är mest kostnadseffektiv för eradikering av *H. pylori* hos patienter med bekräftad och okomplicerad magsårssjukdom [2]. För att besvara frågan jämförs underhållsbehandling med ranitidin med nyare former för akut magsårsbehandling (omeprazol) liksom med eradikationsbehandlingar. Rapporten försöker sätta in resultaten i ett kliniskt perspektiv.

De jämförda H₂-antagonisterna (cimetidin, famotidin, nizatidin och ranitidin) har ungefär lika förmåga att läka magsår. Av de två aktuella läkemedlen för läkning av magsår, ranitidin och omeprazol, är omeprazol mer effektiv och medför en lägre kostnad än ranitidin. I rapporten framhålls att det finns för få RCT-studier för att kunna utvärdera skillnader mellan protonpumpshämmarna omeprazol respektive lansoprazol. Eradikationsbehandling är mer effektiv dvs ger snabbare sårsläkning och med färre återfall än behandling av antingen enbart den akuta magsårsepisoden med syrahämmare eller underhållsbehandling med ranitidin. Analysen av kostnadseffektivitet visar enligt rapporten att eradikationsbehandling i form av ranitidin och vismut i trippelbehandling ger den lägsta kostnaden, men att den samtidigt är minst effektiv med avseende på behandlingsresultat. Omeprazol i kombination med två olika antibiotika minskar tiden med magsår mellan 12 och 13 dagar jämfört med vismutbehandlingen, men samtidigt ökar behandlingskostnaden med mellan 64 och 108 kanadensiska dollar per patient och år.

SHIPC – dyspepsi, magsår och *H. pylori* (1996)

SHIPC, The Scottish Health Purchasing Information Centre, utför utvärderingar av medicinska metoder åt beställare av sjukvård i Skottland. Rapporterna baseras på systematiska genomgångar av RCT:s där graden av säkerhet för de medicinska slutsatserna anges i evidensskalan I till IV. SHIPC:s skala för rekommendationer, dvs A, B och C, baseras på denna evidensskala. A innebär att rekommendationen baseras på RCT, medan C innebär att ingen rekommendation kan ges. Med rapporten om dyspepsi, magsår och *H. pylori* [4] avser SHIPC att besvara fyra frågeställningar:

1. Vilken är den bästa behandlingen för eradikering av *H. pylori*?

Valet av behandlingsform baseras på en sammanvägning av effektivitet vid eradikering av *H. pylori*, biverkningar, kostnader samt hur komplicerad behandlingen ansågs vara. Slutsatserna av rapporten är: Duplexterapi har sämst behandlingseffekt, kräver längst behandlingstid och medför högst kostnad per behandlad patient. Trippelbehandling med vismut är billigast men ger en sämre eradikering och mer bieffekter och en mindre effektiv symtomlindring. Bästa resultatet fås av en kombination av tinidazol, klarithromycin och omeprazol vilken ger mer än 90 procent eradikering, lägst biverkningsfrekvens och den enklaste behandlingsformen. Andra behandlingskombinationer som ger hög eradikering är omeprazol + metronidazol + amoxicillin/klarithromycin eller omeprazol + amoxicillin + klarithromycin. Risken för resistensutveckling vid användning av metronidazole bedöms vara stor, liksom vid användning av tinidazole. Då det är viktigt att ha dessa antibiotika för anaeroba infektioner rekommenderar SHIPC följande: I första hand omeprazol 20 mg 1 x 2 + amoxicillin 1 g 1 x 2 + klarithromycin 250 mg 1 x 2. I andra hand kan i kombinationen ovan amoxicillin utbytas mot metronidazol 400 mg 1 x 2. SHIPC:s rekommendation är här av grad A.

2. Vilka ska behandlas för eradikering av *H. pylori*?

	Behandlas	Rekommendation
Patient med:		
• duodenalsår	ja	A
• ventrikelsår	ja	A
• ventrikellymfom	ja	B
• esofagit	nej	C
• NSAID-relaterad dyspepsi eller sår	osäkert	
• funktionell dyspepsi	nej	

3. Vilka undersökningar behöver göras?

För att diagnostisera *H. pylori*-infektion förordar SHIPC ureatest framför serologiska test. Detta gäller såväl sjukhus som allmänmedicinska

mottagningar (vårdcentraler och motsvarande). Ureatestet är cirka tre gånger dyrare men bedöms vara mer tillförlitligt. Däremot föreslås ingen testning efter genomförd behandling av *H. pylori*-infektion. För patienter med dyspepsi och symtom på malignitet (viktnedgång, anemi) föreslår SHIPC akut gastroskopi. För patienter under 45 år med dyspepsi föreslår man eradikationsbehandling om de är *H. pylori*-positiva. Däremot lämnas ingen rekommendation för patienter över 45 år då kunskapsläget är oklart.

4. Vilket läkemedel bör användas för att blockera magsyraproduktionen?

Cimetidin är billigare än ranitidin och är i det närmaste lika effektivt för sår läkning av duodenalsår och ventrikelsår. Vid magsår bör denna behandling ersättas med eradikationsbehandling av *H. pylori*. Vid refluxsjukdom anses protonpumpshämmare vara mer effektiva än H₂-blockerare.

Health Technology Evaluation Association: Helicobacter pylori and peptic ulcer (1995)

HTEA i Oxford är ett fristående institut som utför utvärderingar av den engelska sjukvården. Med rapporten om *H. pylori* och magsår genomförs en systematisk analys av effekten av eradikationsbehandling jämfört med syrahämmande behandling [1]. Utgångspunkt för analysen har varit sökningar i Medline 1992–1995 med kompletterande egna sökningar och kontakter med läkemedelsföretag. En tidigare publicerad systematisk litteraturstudie utnyttjades också.

De resultatmått som tillämpades var tre: eradikeringsfrekvens av *H. pylori*, sår läkningsfrekvens efter sex till tio veckor samt antal återfall efter ett år. Beräkningar gjordes av Numbers Needed to Treat (NNT). Det slutliga analysmaterialet bestod av 14 RCT-studier med sammanlagt 1 687 patienter. För respektive behandlingsarm summerades resultatmåttarna enligt de inkluderade 14 studierna. Behandlingsarmarna bestod av trippelterapi (vismut + tetracyklin + metronidazol med (8) respektive utan (1) saltsyrahämmande terapi), behandling med omeprazol enbart (4), behandling med ranitidin eller cimetidin (5), behandling med antibiotika (5) samt behandling med cimetidine + tinidazol (1) respektive ranitidin + vismut (1).

Man utgår således från att resultaten för patientgrupperna från olika länder kan summeras under respektive behandlingsarm, vilket förutsätter homogena patientgrupper (vilket inte diskuteras i rapporten).

Slutsatserna enligt rapporten är följande:

Tester: Serologisk testning för *H. pylori*-diagnostik bedöms som enkel, billig och samtidigt effektiv. Vid *H. pylori*-positivitet hittar man magsår hos 25 procent jämfört med 3 procent negativa.

Eradikation av *H. pylori*: Eradikationsbehandling är effektiv och botar infektioner hos 10 patienter om man behandlar 11 eller 12 (NNT). Eradikationsbehandling är också effektiv för sårhäkning efter sex till tio veckor jämfört med enbart syrahämmande behandling. För att läka ytterligare ett sår behöver fem patienter (NNT) behandlas. Eradikationsbehandling är överlägsen syrahämmande behandling även efter ett år. Om man behandlar 18 patienter kommer 10 extra sår att vara läkta efter ett år. Vid funktionell dyspepsi eller andra symtom eller asymtomatiska förhållanden saknas bevis för att eradikationsbehandling ger effekt. Det finns heller inget som bevisar att eradikationsbehandling kan förebygga magcancer.

Ekonomiska aspekter

Om man utgår från att eradikation av *H. pylori* kan ge varaktig bot av magsårssjukdom kan stora besparingar uppnås i sjukvården enligt rapporten. Det beräknas att ungefär 0,5 procent av Englands befolkning tar syrahämmande medicin mot magsår. Besparingarna skattas till cirka 67 miljoner pund per år eller cirka 1,2 miljoner pund per miljon invånare. Genom att testa för *H. pylori* före beslut om gastroskopi skulle antalet gastroskopier kunna minska med 20–25 procent, vilket beräknas ge en besparing på cirka tio miljoner pund per år (besparingen är dock beräknad på en genomsnittlig kostnad per gastroskopi).

Jämförelse mellan SBU-rapporten och tidigare rapporter

Sammanfattningsvis framgår av de tre tidigare rapporterna, att eradikering av *H. pylori* med trippelterapi, vanligen syrahämmare jämte två antibiotika, är den överlägsna formen av magsårsbehandling [1,3,4]. Snabbare sårhäkning, minskad risk för återfall och hög kostnadseffektivitet har redovisats. De slutsatser som redovisas i SBU-rapporten är väl i överensstämmelse med denna uppfattning, vad avser duodenalulcus. När det gäller ventrikelulcus finner vi att dokumentationen är mindre övertygande, vilket sammanhänger med att endast ett fåtal studier är tillräckligt väl strukturerade.

I två av rapporterna framhålls att eradikering av *H. pylori* inte är indicerad vid funktionell dyspepsi [1,4]. Senare publicerade vetenskapliga artiklar motiverar vår uppfattning att stöd finns varken för eradikering av *H. pylori* eller behandling med syrahämmande läkemedel vid funktionell dyspepsi. I SBU-rapporten framkommer inget stöd för att syrahämmande medel och tillgängliga icke-syrahämmande medel är mer effektiva än placebo.

I HTEA-rapporten anges att vetenskapliga stödet för eradikering av NSAID-relaterad dyspepsi och ulcus är osäkert [1]. Vår uppfattning är att en kritisk litteraturgranskning inte funnit belägg för att denna behandling är effektiv.

Däremot framgår av rapporten att främst syrahämmande medel av typ protonpumpshämmare är effektiva vid NSAID-relaterade ulcus, med avseende på såväl läkning som primär- och sekundärprofylax. Misoprostol förefaller att uppvisa den bästa sårhäkningen.

Övriga slutsatser som redovisas i SBU-rapporten är att behandling med syrahämmare (protonpumpshämmaren omeprazol) är effektiv vid GERD utan esofagit.

Sammanställning av granskade rapporter.

Rapport	Frågeställning	Rekommendation
CCOHTA (1996)	Farmakologisk behandling av GERD	Omeprazol/underhållsbehandling mer kostnadseffektiv än ranitidin och cisaprid
dito	Farmakologisk behandling av magsårs sjukdom	Analyserade H ₂ -antagonister har ungefär lika förmåga att läka Eradikeringsbehandling: Omeprazol i kombination med 2 olika antibiotika minskar tiden med magsår 12–13 dagar jämfört med vismutbehandling men kostnaden per patient ökar med 64–108 kanadensiska dollar/år
SHIPC (1996)	Bäst behandling för eradikering av H. pylori	Omeprazol i kombination med 2 antibiotika är mest kostnadseffektiv
	Vilka ska behandlas för H. pylori	Patienter med duodenalsår (stark rekommendation, eradikering av grad A). Patienter med ventrikelsår (stark rekommendation, grad B) men inte med funktionell dyspepsi
	Vilka undersökningar bör göras	H. pylori: Ureastest Dyspepsi med malignitetsmisstanke: akut gastroskopi

forts

Rapport	Frågeställning	Rekommendation
HTEA, Oxford (1995)	Effekt av eradikeringsbehandling jämfört med syrahämmande behandling vid magsår	<p>Serologiska test kan minska antalet gastroskopier Eradikering av H. pylori är effektiv:</p> <ul style="list-style-type: none">• botar infektion• ger tidigare sårhäkning• färre sår än jämfört med syrahämmande underhållsbehandling <p>Behandling även på ett års sikt</p> <ul style="list-style-type: none">• reducerar kostnaderna i sjukvården med cirka 1,2 miljoner pund/1 miljon invånare <p>Ej eradikeringsbehandling:</p> <ul style="list-style-type: none">• funktionell dyspepsi• förebygga magcancer

Referenser

1. Moore RA. Helicobacter pylori and peptic ulcer: a systematic review of effectiveness and an overview of the economic benefits of implementing what is known to be effective. 1995;Pain Relief Research Unit vii;37. Oxford.
2. Perras C. Pharmaceutical management of gastroesophageal reflux disease. CCOHTA June 1996 ISSUE 3.2.
3. Perras C. Pharmaceutical management of peptic ulcer disease. CCOHTA June 1996 ISSUE 3.1.
4. The Scottish Health Purchasing Information Centre. Dyspepsia, peptic ulcer and Helicobacter pylori. SHPIC REPORT 1996.

18. Kvarstående problem – angelägen forskning

Inom den vida forskningssektorn dyspepsi, innefattande orsaker, behandling och ekonomiska aspekter, har vi valt att fokusera på funktionell dyspepsi och *H. pylori*.

Funktionell dyspepsi

Eftersom inga väsentliga genombrott skett under de senaste decennierna när det gäller behandlingen av funktionell dyspepsi, trots en ökad medvetenhet om patientgruppens storlek, trots stor aktivitet i många forskargrupper och trots gigantiska satsningar från läkemedelsindustrins sida, är det naturligt att dra slutsatsen att forskningsfältet är komplicerat. Det finns de som hävdar att området inte är forskningsbart. Är det då dags att kasta in handduken? Låt oss se vilka förutsättningarna är.

Grundforskning

Forskning om dyspepsi är förvisso en utmaning. Avsaknaden av objektiva mätbara, unika sjukdomsmarkörer gör att tillståndet svårligen kan definieras på ett reproducerbart sätt. Studier såväl av förekomst som av sjukdomsmekanismer och behandling blir därför alltid svårtolkade och svåra att sinsemellan jämföra. Den förmodade etiologiska och mekanistiska heterogeniteten, som tycks sakna kliniska korreler och därmed inte kan beläggas i praktiken, hotar att göra studier av etiologi och patofysiologi obetydliga. Det är lockande att tolka variabilitet i resultaten – även om den bara beror på bristfällig definition av tillståndet och/eller oprecisa mätmetoder – som uttryck för förekomst av subgrupper. Undergruppsanalyser i efterhand, som alltid måste tolkas med stor försiktighet, är vanligt förekommande i dyspepsilitteraturen. Detta kan ytterligare ha bidragit till förvirringen inom området.

För att forskningen ska komma framåt behöver tillståndet avgränsas och ges robusta definitioner. Under de senaste 15 åren har flera internationella

expertgrupper föreslagit definitioner som dessvärre inte varit helt överensstämmande sinsemellan. I de fall sjukdomsundergrupper har föreslagits [4], har dessa saknat klar förankring i etiologiska, fysiologiska och morfologiska forskningsresultat. Sedan skiljelinjen mot gastroesofageal reflux gjorts mer tydlig [8,15] måste man konstatera att det i nuläget inom diagnoskategorin funktionell dyspepsi inte går att särskilja några klara sjukdomsgrupper, vare sig i termer av etiologi, mekanismer eller symptomatologi [12]. Fortfarande föresvävar det emellertid många att det finns en undergrupp med patienter där magsäckens skydd mot saltsyran på något sätt är överspelat, och en annan undergrupp där mag-tarmkanalens motorik – eller det centrala/perifera nervsystemets styrning av den – är störd. Inte minst är den sistnämnda hypotesen föremål för intensiv forskning. Ett lovande spår är den ännu oförklarade känslighet som många dyspepsipatienter har mot uppsvällning av magsäck och tarm. Även om graden av känslighet inte samvarierar med graden av symptom kan det tänkas att afferenta (tillförande) nervbanor har upparbetats, möjligen till följd av en överdriven uppmärksamhet på kroppsliga signaler. Därmed finns en tentativ koppling till ett annat livaktigt forskningsområde, nämligen det som ägnas åt betydelsen av psykologiska mekanismer.

Hittills har dock ingen av de studerade orsakerna/mekanismerna visat sig vara nödvändiga för utveckling av funktionell dyspepsi; samtliga rubbningar som föreslagits ha betydelse för uppkomsten har kunnat verifieras bara hos en del av patienterna. En orsaksmodell som tillåter flera bidragande orsaker, där olika kombinationer kan bli tillräckliga för att sjukdom ska utvecklas [14] kan möjligen befrukta området, särskilt om modellen tydligt skiljer på orsaker, mekanismer och kliniska sjukdomsuttryck. Inte desto mindre är det svårt att inte hysa en viss pessimism när det gäller utsikterna att erhålla en allmänt accepterad, varaktig struktur åt gruppen funktionell dyspepsi.

Alltsedan tidigt 1950-tal har förklaringsmodellerna i stort sett följt gastroenterologins tekniska utveckling. Med införandet av gastrobiopsier blev inflammation/gastrit den intressantaste mekanismen, sedan var det syrasekretionen, i linje med nyligen utvecklade syrasekretionstest. Med peptidkemins utveckling blev gastrointestinala peptider högaktuella. Metoder för mätning av gastrointestinal motilitet följdes av motilitetsrelaterade förklaringsmodeller. Senast i raden av förklaringar är *H. pylori*,

som inte oväntat blev en populär hypotes efter att teknik för odling och serologi utvecklats. Visserligen bedrivs fortfarande forskning utefter i stort sett alla av de ovan nämnda linjerna, men det stora genombrottet har uteblivit. Det har funnits en tendens bland majoriteten av gastroenterologerna att överge/förkasta de gamla hypoteserna när nya tekniker givit möjlighet att formulera nya.

Kliniska behandlingsstudier

Oaktat pessimismen vad gäller ”grundforskningen” om funktionell dyspepsi behövs klinisk forskning om hur vi bäst omhändertar dessa patienter. Pga de svårigheter som antytts ovan ställer en sådan forskning stora krav på metodologisk medvetenhet och kompetens. Studierna måste vara minutiösa och utgå från så detaljerade definitioner av tillståndet som möjligt. Eftersom förekomsten av tillståndet bara kan säkerställas genom subjektiva självrapporter måste stor vikt läggas vid att utveckla och förfina instrument för självrapportering. Bl a bör man försöka kalibrera de olika termerna som används. Det är inte säkert att termen ”halsbränna” betyder identiskt samma sak för alla människor. På samma sätt bör man försöka kalibrera vad människor menar med sina angivelser av svårighetsgrad. Eftersom många av de dyspeptiska symtomen förekommer någon gång då och då hos de flesta, om man känner efter riktigt noga, så har nästan alla studier laborerat med någon form av tröskelvärde. För att komma ihåg tidigare symtom, och därmed nå upp till detta tröskelvärde, spelar det sannolikt stor roll vilken vikt studiedeltagarna lägger vid symtomen. Eftersom det inte finns objektiva mätbara korrelat till symtomen går det i praktiken inte att validera självskattningsinstrumenten. Andra psykometriska egenskaper, såsom reliabilitet, bör dock kunna utvärderas.

Det är angeläget att forskningen inte bara bedrivs vid akademiska, sjukhusanknutna centra utan också i primärvård. Likaså behövs välgjorda epidemiologiska studier i den icke konsulterande befolkningen. Om riskfaktorer ska kunna identifieras måste studierna sannolikt vara populationsbaserade; eftersom bara en liten andel av de drabbade söker läkare riskerar man annars att de verkliga orsaksfaktorerna drunknar bland faktorer associerade till konsultationsbeteendet.

Slutligen behövs väl genomförda, randomiserade behandlingsstudier av alla aktuella behandlingsmodaliteter, dvs syrareduktion, motilitetsmodifiering, *H. pylori*-eradikation och icke-medikamentell (psykologisk) behandling. Sådana studier kräver mycket noggrann planläggning och stor metodologisk medvetenhet. Särskilda problem är den stora variationen i symtomens karaktär och svårighetsgrad, en stark tendens till placebo-respons, en inte sällan dålig behandlingsföljsamhet (compliance), risk för bias i uppföljningen (det krävs säkert ”blindad” utvärdering av effekten), samt avsaknad av validerade mätinstrument för symtomförekomst och intensitet. Det har också påtalats att uppföljningen i hittills gjorda behandlingsstudier sannolikt varit för kort.

Fram till i dag har forskningen om dyspepsi finansierats framför allt av läkemedelsindustrin. För att få till stånd en kraftfull och förutsättningslös klinisk och epidemiologisk forskning om dyspepsi vore det önskvärt med ett engagemang även från reguljära forskningsanslagsgivare. Med nationell, oberoende forskning förbättras förutsättningarna för en mer långsiktig kompetensuppbyggnad inom fältet.

Sjukvårdsekonomisk forskning

För att bättre förstå patientflöden och sjukvårdsekonomiska konsekvenser behövs studier av den deskriptiva epidemiologin såväl i befolkningen som inom olika nivåer av sjukvården. Inte minst angeläget är studier av naturalhistoria/långtidsprognos samt av sjukvårdskonsumtion. Det är förvånansvärt sparsamt med data om dessa aspekter i litteraturen. En bidragande orsak är säkert att funktionell dyspepsi ofta förekommer tillsammans med andra tillstånd. Det är t ex vanligt att dessa patienter har symtom från den muskuloskeletala apparaten eller har andra funktionella tillstånd och därför kan det vara vanskligt att veta vilket av dessa tillstånd som bidrar till den framtida ohälsan. Det är också svårt att räkna förekomst av funktionell dyspepsi i primärvården eftersom många patienter söker för flera symtom/tillstånd samtidigt. En fråga, som är relaterad till långtidsförloppet, och som inte belysts särskilt väl i litteraturen, är om det är meningsfullt att upprepa gastroskopier på patienter som fått diagnosen funktionell dyspepsi på basen av en negativ gastroskopi. Om sannolikheten för positiva fynd är försumbar kan kanske betydande resurser frigöras för nya patienter som behöver utredas.

Studier behöver också göras för att belysa konsekvenser av olika handläggning av dyspepsipatienter, såväl initial handläggning av patienter med outredd dyspepsi som omhändertagande av patienter med fastställd funktionell dyspepsi. Pga den stora variationen vad gäller bakgrundsfaktorer, och förmodligen också när det gäller prognos, är det ofta svårt att tolka observationella studier. En del prognostiska faktorer är kända och är därför möjliga att mäta och justera för. Många faktorer som potentiellt kan orsaka "confounding" är emellertid okända. Därför är en randomiserad, experimentell design i regel att föredra. Som mönster kan nämnas den randomiserade studien av prompt gastroskopi kontra diagnosfri provobehandling, genomförd i Odense [2]. En randomiserad primärvårdsstudie av *H. pylori*-testning kontra prompt gastroskopi (se Kapitel 16) ter sig angelägen just nu. Studier behöver göras även på aggregerad nivå, gärna med internationell ansats. Intressanta frågeställningar är bl a: Vad betyder sjukvårdens tillgänglighet och patientavgifter för konsultationsmönstret? Hur påverkar läkemedelssubventioneringen läkemedelsvalet?

Läkaransvar

Studie av det lugnande beskedets betydelse för sjukdomsupplevelsen är ett annat potentiellt viktigt forskningsfält. Vad har patienten för förväntningar på sin konsultation? Vad betyder det att det lugnande beskedet baseras på en utredning som patienten uppfattar som tillräcklig, respektive otillräcklig? Vad spelar förskrivna läkemedel för roll? Vad betyder läkarens personlighet, empatiförmåga och kommunikationsstil?

Den sistnämnda frågan har ägnats förhållandevis lite uppmärksamhet, och studier borde riktas även mot läkaren. Vad är orsaken till den stora förskrivningen av potenta syrasekretionshämmare på icke godkänd indikation ("gastrit/dyspepsi")? Hur värderar allmänläkare, specialister och icke-specialister kunskapsläget? Hur sprids ny kunskap ut på fältet? Hur uppfattar läkaren patientens önskemål/målsättning med konsultationen? Dessa frågor av övergripande natur berör inte minst området funktionell dyspepsi.

Helicobacter pylori

Resistensproblematiken

Den behandlingsregim som i dag ger den högsta utläkningsfrekvensen, dvs syrahämmare och två antibiotika, varav ett ur makrolidgruppen, kan inom några år behöva ersättas med nya alternativ. Den tendens till ökning av klaritromycinresistensen som vi nu ser medför ett betydande problem för den behandlande läkaren om nivåerna når alltför högt. I en artikel i Läkartidningen undersöktes över 200 konsekutiva patienter som remitterats pga dyspeptiska besvär [7]. Ingen hade tidigare behandlats för *H. pylori*-infektion. I denna studie framkom att cirka 3 procent av *H. pylori*-stammarna var resistenta mot makrolider (läs klaritromycin) som utgör en hörnsten i dagens behandling. Klaritromycinresistens är en vanlig orsak till att behandlingen av *H. pylori*-infektion misslyckas [11]. Konsekvenserna av detta är att alternativ behandling blir svår att erbjuda framför allt i Sverige där vi inte har tillgång till vismutalternativet. På Smittskyddsinstitutet har man i en retrospektiv studie kartlagt resistensutvecklingen i Sverige under åren 1990–1996. Av 415 insamlade stammar från 10 olika laboratorier under dessa år visade ingen resistens mot amoxicillin. Man fann en ökning av makrolidresistensen där sju av totalt 13 klaritromycinresistenta stammar var insamlade under 1996 [17].

Metronidazolresistens är vanligt förekommande. I Sverige ligger den på cirka 40 procent [17]. Ett flertal studier har dock visat att in vitro-resistens mot metronidazol inte negativt påverkar de goda behandlingsresultaten vid kombinationsbehandling med makrolid och protonpumpshämmare [11]. Man kan således ifrågasätta nyttan av att analysera metronidazolresistens hos *H. pylori* när denna typ av behandling används. Vid behandling med amoxicillin som ersättare för klaritromycin i trippelterapi har däremot metronidazolresistens hos *H. pylori* visat sig påverka behandlingsresultatet i negativ riktning [11].

Metronidazolresistensen har legat relativt konstant över åren. Inga stammar har uppvisat resistens mot amoxicillin i Sverige. Resistensläget i Sverige kan således betraktas som tillfredställande men en ökning av resistenta bakteriepopulationer kan förväntas. Konsekvensen för den behandlande läkaren blir fler terapiresistenta patienter och i förläng-

ningen betydande svårigheter att eradikera bakterien hos de patienter som behöver behandling. Samarbete med att standardisera metoder för resistensbestämning pågår i Europa vilket innebär att vi får fortlöpande information om resistensläget i dessa länder.

De alarmerande siffror som nyligen presenterats från Belgien där 17,8 procent av primärisolaten visade sig vara resistenta mot klaritromycin medför att nästan var femte patient inte kan erbjudas den mest effektiva behandlingen [6]. Vi står således inför ett uppenbart problem som troligen kan förklaras av en generellt ökad förbrukning av makrolidantibiotika [3]. Vi bör framöver noggrant följa uppkomst och spridning av makrolid-resistensen hos *H. pylori* med konsekutiva insamlingar av isolat från patienter som tidigare inte behandlats med trippelregim enligt ovan, inkluderande klaritromycin. Vi bör således hålla strikt på indikationerna för anti-*H. pylori*-behandling för att minska risken för resistensutveckling.

Generella effekter av ett ökat antibiotikabruk i samhället måste beaktas. Andra patogena bakteriesorter som utsätts för behandlingen kan också utveckla resistens. Dessutom kan den normala tarmfloran påverkas, dvs vi stör den ekologiska balansen. Tarmfloras betydelse för uppkomst av bl a allergier är ett forskningsområde som sysselsätter många forskargrupper och där en ökad generell antibiotikaförbrukning kan visa sig vara av stor betydelse för ökningen av allergier i samhället.

Biomarkörer – kan vi identifiera riskgrupper?

Många anser i dag att infektion med *H. pylori* är av ondo och att vi ska behandla de som upptäcks även om symtombilden förblir opåverkad. Det har dock skrivits artiklar där spekulationer om närvaro av ”bra”- och ”dåliga” helicobacterstammar har framförts [1]. En grupp infekterade skulle t o m kunna försämrats om vi behandlade bort de ofarliga *H. pylori*-stammarna enligt dessa hypoteser. Det finns i dag markörer hos vissa stammar så kallade virulensmarkörer, som indikerar att patienten är smittad med en mer aggressiv variant. Den mest kända markören är CagA, ett protein med okänd funktion. En association mellan ulcus och CagA är påvisad i flera studier. Andra grupper har också funnit liknande riskökning för utvecklande av magcancer hos CagA-positiva individer. Infektion med CagA-positiva stammar kan upptäckas med serologiska metoder. Antikroppar riktade mot CagA är möjliga att påvisa med ett

vanligt blodprov. I dag finns dock inga rekommendationer att använda CagA som en markör för mer aggressiv infektion som ska behandlas oavsett närvaro av ulcus.

H. pylori hela arvsmassa är kartlagd och vi kan nu lättare studera enskilda geners funktion i olika modeller för virulens [16]. Framtida forskningsområden kommer att fokuseras på studier där olika gener och genprodukters association med utvecklande av magsår och magcancer kartläggs. Nya kraftfulla DNA-baserade tekniker så kallad chip-teknologi kommer att användas för studier av enskilda geners funktion och reglering. Vi kommer att kunna studera hur *H. pylori* reglerar dessa gener i olika situationer, t ex när bakterien vidhäftar till epitelet, vid olika pH, under antibiotikabehandling etc. Med denna teknik kommer vi att förstå de patogena mekanismerna bättre samtidigt som vi på ett enkelt sätt kan genomföra screening av stora stammaterial från olika patientgrupper [5]. Väl designade fall-kontrollstudier krävs dock om vi ska kunna dra några säkra slutsatser om en viss biomarkörs prediktiva värde [13]. Värdfaktorer är naturligtvis också av stor betydelse för hur en infektion med *H. pylori* utvecklas hos den enskilde individen. Genetiska faktorer har visats ha betydelse för att bli infekterad och med ny information om den humana arvsmassan kommer sannolikt nya genetiska markörer att identifieras [10]. När biomarkörer blir kartlagda och dess relevans studerade kan vi förhoppningsvis rikta in behandlingen på de personer som verkligen behöver den.

Vaccin – lösningen på alla problem?

Om vi kan utveckla ett effektivt vaccin så bör väl alla problem med resistens vara borta inom en snar framtid? Kommer vi att utrota magsårsjukdomen och ytterligare minska antalet magcancerpatienter? Konsekvenserna av storskalig eradikering av *H. pylori* är inte klarlagda i dag. Många vaccinbolag har satsat stora belopp på att utveckla ett ”magsårs-vaccin”. Vi vet inte hur de kommer att lyckas, men om så sker kvarstår en del frågetecken. Vilka ska ha vaccinet? Ska det användas profylaktiskt eller som ett terapeutiskt alternativ? Vi vet i dag att risken att smittas i vuxen ålder är mycket liten, vilket gör ett turistvaccin onödigt för vuxna personer som reser till högprevalensområden [9]. Barngrupper blir troligtvis den grupp där vaccin kommer att erjudas. Har utvecklingsländerna

råd med ett sådant vaccin är då frågan? Här får framtiden ge svar men det är helt klart att målet att utveckla ett *H. pylori*-vaccin är högprioriterat hos några av de största läkemedelsbolagen. Strategin för hur dessa vacciner ska administreras och vilka vaccinkandidater som ska ingå är svårt att få information om pga patentskydd.

För den enskilde individen måste också beaktas konsekvenserna av utökad eradikeringsstrategi vare sig det sker med vaccin eller med traditionell antibakteriell behandling.

Referenser

1. Blaser M. Not all *Helicobacter pylori* strains are created equal: should all be eliminated? *Lancet* 1997;349:1020-22.
2. Bytzer P, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Empirical H2-blocker therapy or prompt endoscopy in management of dyspepsia. *Lancet* 1994;343:811-16.
3. Cars O. Har vi förlorat slaget mot antibiotikaresistensen? Redan ses irreversibla skador på den mikrobiella miljön. *Läkartidningen* 1999;96:566-69.
4. Colin-Jones DG, Bloom B, Bodemar G et al. Management of dyspepsia: Report of a working party. *Lancet* 1988;1:576-79.
5. Falk P. *Helicobacter pylori* – can the mechanisms of pathogenesis guide us towards novel strategies for treatment and prevention? *J Intern Med* 1996;240:319-32.
6. Glupczynski Y, Burette A, Lamy V, Garrino MG. Evolution of *H. pylori* primary resistance to antimicrobial agents in Belgium between 1995 and 1998. *Gut* 1998(suppl 2);43:A48.
7. Jaup BH, Brandberg Å, Stenqvist B, Norrby A. Antibiotikaresistens hos stammar av *Helicobacter pylori* i Göteborg. *Bakterierna resistent mot metronidazol*. *Läkartidningen* 1998;4:279-81.
8. Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;1:205-08.
9. Lindkvist P, Wadström T, Giesecke J. *Helicobacter pylori* infection and foreign travel. *J Infect Dis* 1995;172:1135-36.
10. Malaty H, Engstrand L, Pedersen N, Graham DY. *H. pylori* infection: Genetic and environmental influences – A study of twins. *Ann Intern Med* 1994;120:982-86.
11. Megraud F. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11(suppl 1):43-53.
12. Nyrén O. Non-Ulcer Dyspepsia. Studies on Epidemiology, Pathophysiology, and Therapy (Thesis). *Acta Universitatis Upsaliensis. Abstracts of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine N:o 527*. Uppsala, 1985.
13. Nyrén O, Engstrand L. Samband mellan *H. pylori* och cancer klarläggs. Intervju, *Läkartidningen* 1996;93:4432-36.
14. Rothman KJ. *Modern Epidemiology*. Boston: Little, Brown and Company, 1986.
15. Talley NJ, Colin-Jones D, Koch KL, Koch M, Nyrén O, Stanghellini V. Functional dyspepsia: A classification with guidelines for diagnosis and management. *Gastroenterology International* 1991;4:145-60.
16. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997;338:539-47.
17. Wreiber K, Olsson-Liljequist B, Engstrand L. Resistensutvecklingen hos *H. pylori* i Sverige. Tendens till ökning av resistens mot klaritromycin. *Läkartidningen* 1999;6:582-84.

19. Appendix

Läkemedel registrerade 1 april 2000

A02B medel vid hyperaciditet, ulcus m m.

- Histamin-2-receptorantagonister
 - Cimetidin* (Aciloc, Acinil, Cimetidin Smith Kline Beecham)
 - Famotidin* (Famulco, Pepcid, Pepcidin)
 - Nizatidin* (Axid, Nizax)
 - Ranitidin* (Artonil, Inside, Ranitidin Alpharma, Ranitidin Medartuum, Ranitidin NM Pharma, Ranitidin Ratiopharm, Ranitidin Recip, Ranitidin Stada, Ranitidin Ranbaxy, Rani-Q, Zantac)
- Prostaglandiner
 - Misoprostol* (Cytotec)
- Protonpumpshämmare
 - Lansoprazol* (Lanzo)
 - Omeprazol* (Losec, Omeprazol Scand Pharm)
 - Pantoprazol* (Pantoloc)
 - Nexium* (Esomeprazol)
 - Pariet* (Rabeprazol)
- Övriga läkemedel
 - Andapsin* (Sucralfat)

J infektionssjukdomar

- Penicilliner med utvidgat spektrum
 - Amoxillin* (Amoxillin)
- Makrolider
 - Klaritromycin* (Klacid)
- Imidazolderivat
 - Metronidazol* (Flagyl)
 - Tinidazol* (Fasigyn)

Diagnosis Ulcus duodeni Functional dyspepsia HP status Ref.no. search

Ulcus ventriculi Uninvestigated dyspepsia UI no.

GERD Gastritis, duodenitis

NSAID Gastric cancer

Author

Journal

Year Volume Pages

Title

Article type Original study Review Only abstract Letter Other

Study type Prospective Retrospective CCT Single blind Open
 Meta analys Placebo contr. RCT Double blind Other...

Treatment Antacids PPI Bismuth Other...
 Anticholinergics Nonpharma. treatment Prokinetics
 H2 antagonists Antibiotics Management

Comments (in English)

Setting Primary Care University hospital
 General hospital Other...

Treatment length. Wks Follow up. Wks after finished treatm.

Outcome measures

<p>Ulcus ventri/duod</p> <input type="checkbox"/> Eradication frequency HP <input type="checkbox"/> Ulcer healing frequency <input type="checkbox"/> Absence of symptoms <input type="checkbox"/> Symtom relief <input type="checkbox"/> Quality of life <input type="checkbox"/> Sick-leave <input type="checkbox"/> Relapse frequency <input type="checkbox"/> Risk for complications <input type="checkbox"/> Costs <input type="checkbox"/> Side effects	<p>GERD</p> <input type="checkbox"/> Esophagit healing <input type="checkbox"/> Absence of symptoms <input type="checkbox"/> Syntom relief <input type="checkbox"/> Quality of life <input type="checkbox"/> Sick-leave <input type="checkbox"/> Relapse frequency <input type="checkbox"/> Costs <input type="checkbox"/> Side effects
<p>Functional dyspepsia</p> <input type="checkbox"/> Eradication frequency HP <input type="checkbox"/> Absence of symptoms <input type="checkbox"/> Symptom relief <input type="checkbox"/> Quality of life <input type="checkbox"/> Sick leave <input type="checkbox"/> Relapse frequency <input type="checkbox"/> Costs <input type="checkbox"/> Side effects	<p>Gastritis / duodenitis</p> <input type="checkbox"/> Eradication frequency HP <input type="checkbox"/> Other...
<p>Gastric cancer</p> <input type="checkbox"/> Relative risk <input type="checkbox"/> Other...	<p>Uninvestigated dyspepsia</p> <input type="checkbox"/> Absence of symptoms <input type="checkbox"/> Quality of life <input type="checkbox"/> Missed diagnoses <input type="checkbox"/> Other...

Consecutive Yes No Unknown

Initial study population

Loss before randomization

Loss after randomization

N included

N female

N male

Lost to follow-up after initial treatment

Statistics
 Correct Unknown Not correct

HP diagnostic test Histology Culture Urease test Urea breath test Serology Other...

HP diagnostic test (follow-up) Histology Culture Urease test Urea breath test Serology Other...

Time HP wks after finished treatment

Diagnostic test dyspepsia Endoscopy History pH-determination Oesophageal pressure Symtom criteria Ultrasound Other...

Abstract

Quality grading 0-2

- Case definition
- Randomisation
- Blinding
- Endpoints
- Attrition analysis
- Representative
- Stat methods

Sum

Average

Remarks

Enkät om gastrokopier

Sjukhus klinik/annan enhet:.....

Uppgiftslämnare:..... Telefon:.....

1. Förekommer gastrokopiverksamhet vid vårdenheten? Ja Nej

2. Uppgift om ytterligare gastrokopienhet(er) inom upptagningsområdet
(i förekommande fall)

.....

3. Hur många gastrokopier utfördes totalt på enheten? under 1996
under 1997

4. Hur många olika läkare utförde gastrokopier? under 1996
under 1997

5. Ungefär hur stor andel av remissflödet kom från:

	1996	1997
primärvården
privat- företagsläkare
sjukhusets öppenvård
sjukhusets slutenvård
andra håll (vilka?)

6. Hur stor andel är akuta?%

7. Hur lång är väntetiden idag (hösten 1998) från det remissen inkommer tills
undersökningen utförs för:

Senaste året är väntetiden:

		Ökad	Minskad	Oförändrad
prioriterad gastroskopi dagar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
oprioriterad gastroskopi som regel dagar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Hur kommer oprioriterade remisser in?

I huvudsak per: telefon fax brev annat sätt.....

Ordlista

ASA	Acetylsalicylsyra
Bias	Systematiskt fel
Biopsi	Provtagning där en bit vävnad tas för undersökning
Biomarkör	Biokemiskt laboratorietest som indikerar sjukdom
Blindning	Metod att tillse att varken försöksledare eller försöksperson kan avgöra typ av läkemedel
Colon irritabile	Benämning på ett vanligt tillstånd som kännetecknas av besvär från buken, med bl a buller, körningar, ökad gasbildning och benägenhet för diarré, ibland växlande med förstoppning
Compliance	Följsamhet, exempelvis med medicinering
Confounding	Inverkan även av annan orsaksvariabel än de(n) som ingår i undersökningen
Cross over	Studieuppläggning som innebär att patienter erhåller olika läkemedel (eller placebo) under två eller flera på varandra följande behandlingsperioder samt att kontrollgrupper erhåller läkemedel (eller placebo) i omvänd ordning
DDD	Definierad dygnsdos, en internationellt överenskommen standarddos av ett visst läkemedel
DNA	Desoxiribonukleinsyra, bärare av cellernas genetiska information och ansvarig för cellers eller bakteriers uppbyggnad
Dubbelblind undersökning	Metod för vetenskapliga studier så att vare sig patient eller behandlare vet vem som får behandling. Syftet är att minska effekterna av förväntan, misstro och liknande
Duration	Varaktighet
Dysmotilitet	Rubbning av den motoriska funktionen, exempelvis rörelsemönstret av magsäcken
Dyspepsi	Symtomkomplex som beror på organiska eller funktionella tillstånd inom magsäcken och angränsande regioner av magtarmkanalen
Empirisk	Erfarenhetsmässig
Endoskopi	Metod att med rörformigt, ofta böjligt instrument inifrån granska kroppshålor
Eradikering	Utrotning (borttagande) av <i>Helicobacter pylori</i>
Erosion	Ytlig sårbildning
Esofagit	Inflammation i matstrupen (esofagus)
Etiologi	Sjukdomsorsak
Farmaka	Läkemedel

Farmakokinetik	Läkemedelsomsättning i kroppen
Frekvens	Hur ofta något förekommer
Gastrit	Inflammation i magsäckens slemhinna
Gastroskopi	Undersökning av magsäckens insida med böjligt instrument, gastroskop
Gen	Arvsanlag på kromosom
Genetisk	Ärftlig
GERD	Gastroesofageal refluxsjukdom, återflöde av magsäcksinnehåll till matstrupen
Halveringstid	Den tid det tar tills koncentrationen av ett ämne i blodet minskat till hälften. Används bl a för att beräkna hur ofta ett läkemedel bör intas
Incidens	Antal nyinsjuknade under en viss tidsperiod, exempelvis ett år
Inhiberad	Hämmad, exempelvis effekt av ett läkemedel
Intention to treat	Innebär att behandlingsresultaten hänför sig till de patienter som ingick vid studiens start
Intermittent	Av och till, inte ständigt
Invasiv	Inträngande; undersökning av kroppsfunction genom införande av instrument i kroppen
Kausal, kausalitet	Avser orsakssamband
Kohortstudie	Studie där en grupp av samma individer följs över en tidsperiod
Malign	Elakartad, innebär oftast cancer
Markovmodell	Modell för att beräkna nytta och kostnader av t ex läkemedelsbehandling där tidsaspekten är viktig och risk föreligger att olika ohälsotillstånd inträffar
Meta-analys	Metod att öka bedömningsunderlagets storlek genom att sammanväga resultat från olika studier
Morfologi	Anatomiska, framför allt histologiska, fynd
Nested	Statistisk bearbetning, närmast hierarkisk subgruppering
Numbers Needed to Treat	Antal patienter som behöver behandlas för att en patient ska bli botad
NSAID	Antiinflammatoriska icke-steroida medel, (är inte av kortisontyp)
Opportunistisk	Begrepp bl a i samband med screening. Innebär att undersökning med exempelvis blodprov företas i samband med läkarbesök för annan åkomma
Odds ratio	Anger kvoten av två odds. Motsvarar Relativ risk om risken är låg
Patogenes	Hur en sjukdom uppstår och utvecklas

PCR	(polymerase chain reaction) metod att enzymiskt kraftigt mångfaldiga mängden av ett visst ämne, exempelvis DNA
Peptiskt ulcus	Samlingsbegrepp för sår i magsäcken och tolvfingertarmen
Placebo	Kontrollbehandling utan biologiskt verksamt innehåll
Prediktivt värde	Anger, vid positivt testresultat, sannolikheten för att den undersökte patienten verkligen är sjuk (positivt prediktivt värde).
Prevalens	Antal sjuka vid en viss tidpunkt
Profylax	Förebyggande behandling
Prospektiv	Framåtblickande
Randomisering	Metod att slumpmässigt fördela personer i en studie så att fördelningen inte kan påverkas av behandlare eller studieperson
RCT	Randomiserad klinisk undersökning, utförd enligt ovan
Recidiv	Återfall
Relativ risk	Förhållandet mellan risken för sjukdom bland personer med respektive utan exposition för en viss riskfaktor
Residualeffekt	Kvarstående effekt, exempelvis efter att läkemedlet utsatts
Resistens	Motståndskraft, t ex mot antibiotika
Retrospektiv	Tillbakablickande
Riskfaktor	Faktor som är förenad med ökad risk att insjukna i en viss sjukdom
Screening	Massundersökning av en befolkning eller grupp för att påvisa viss sjukdom eller riskfaktor
Sensitivitet	Används bl a avseende värdering av laboratoriediagnostik och anger andelen av sjuka individer som har ett onormalt undersökningsresultat ("positivt utfall")
Sensitivitetsanalys	Känslighetsanalys vid ekonomiska kalkyler. Anger i vad mån modellberäkningen påverkas av olika värden på modellens variabler
Serologi	Serumdiagnostik, påvisande av specifika antikroppar, talande för genomgången eller pågående infektion, i blodserum
Specificitet	Används bl a avseende värdering av laboratoriediagnostik och anger hur stor andel av friska individer som har ett normalt undersökningsresultat ("negativt utfall")
Signifikant	Statistisk term som anger den matematiska säkerheten i att en påvisad skillnad ska vara "äkte" och inte ett resultat av slumpen
Test and scope	Handläggningsstrategi av dyspepsipatienter – både prov på <i>H. pylori</i> och gastroskopi företas innan läkemedel insätts

Test and treat	Handläggningsstrategi av dyspepsipatienter – om test (undersökning) visar <i>H. pylori</i> -positivitet behandlas patienten med läkemedel primärt, utan undersökning med gastroskopi
Ulcus duodeni	Sår i tolvfingertarmen
Ulcus ventriculi	Sår i magsäcken
Utility	Nytta, vanligtvis avseende patientens livskvalitet
Virulent	Sjukdomsalstrande, t ex bakterie

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU etablerades som en fristående myndighet den 1 juli 1992, efter att ha varit knutet till Regeringskansliet sedan starten 1987. Regeringens uppdrag till SBU innebär följande:

- SBU ska medverka till ett rationellt utnyttjande av givna resurser inom hälso- och sjukvården. Beredningens arbete ska vara inriktat på utvärdering i vid mening. Detta ska ske genom att SBU för hela landet utvärderar nya och etablerade medicinska metoder ur medicinskt, ekonomiskt, socialt och etiskt perspektiv.
- SBU ska med hjälp av externa experter ta fram underlag i form av kunskapsöversikter och synteser över befintligt vetenskapligt material. Information om uppnådda resultat ska spridas för beslut på central, lokal och medicinskt professionell nivå och därigenom främja en god och effektiv vård i hela landet.
- SBU:s utvärderingar ska sammanställas på ett enkelt och lättfattligt sätt som gör det möjligt för sjukvårdshuvudmännen och andra berörda att tillägna sig den kunskap som vunnits.
- SBU ska dokumentera hur kunskapsöversikterna har använts och vilka resultat som nåtts.
- SBU ska tillvarata nationella och internationella erfarenheter och resultat samt vara en kontaktpunkt när det gäller utvärdering av medicinska metoder.

Ont i magen

Denna rapport redovisar det vetenskapliga underlaget kring magont. Rapporten ingår i en rapportserie som publiceras av SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering).

En SBU-rapport är ett opartiskt arbete som bygger på en systematisk och kritisk genomgång av hela den vetenskapliga litteraturen på området. Arbetet utförs av ledande experter och forskare och tar i regel flera år.

Sammanfattning och slutsatser är formulerade av SBU:s Styrelse och Råd.

RAPPORT NR 150 • 2000

ISBN 91-87890-66-6