

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 ulcus 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 alltså 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-kortison typ) medför ofta dyspepsi och ibland sår som oftast är lokaliserade till magsäcken. De används såväl vid kroniska led- och muskelsjukdomar 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 (gastroskop) 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

Ulcusjukdom

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 gastrokopi, 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 avsaknad 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 ulcusuppkomst 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 sårhäkning. 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 för stadium 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 gastroskopiverksamheten

Av en enkätundersökning avseende 1997 utfördes 1 748 gastroskopier 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, gastroskopera 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 syrahämmande 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 såren 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 ulcus, 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.