

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 korrelerat 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 erbjudas. 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 resistenta 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.