

Utredning av dyspepsi i svensk primärvård kan bli effektivare

Hälsoekonomisk analys av två handläggningsstrategier

LARS AGRÉUS, professor, distriktsläkare, Centrum för allmänmedicin, Karolinska institutet, Stockholm
lars.agreus@ki.se

LARS LÖÖF, professor emeritus, överläkare, Läkemedelskommittén, Landstinget Västmanland

ANDERS NORLUND, universitetslektor, hälsoekonom, sektionen för försäkringsmedicin, Karolinska institutet, Stockholm

LARS ENGSTRAND, professor, överläkare, institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi, Karolinska institutet, Stockholm

Internationella riktlinjer för handläggning av patienter med dyspepsi [1-4] rekommenderar gastroskopi vid besvärdebut >50 års ålder och alarmtecken (tex dysfagi, blod i avföring, viktnedgång, anemi). Patienter <50 år utan alarmtecken som inte behandlas med NSAID eller ASA kan även handläggas enligt modellen »testa och behandla« (test and treat) [5].

Dyspepsi definieras som uppkördhet efter maten, tidig mättnadskänsla och smärta eller en brännande känsla lokaliserad till övre maggropen [6]. Outredd dyspepsi definieras som dyspeptiska besvär utan framträdande symtom på gastroesofageal refluxsjukdom [5].

Hälsoekonomisk modell för svenska förhållanden

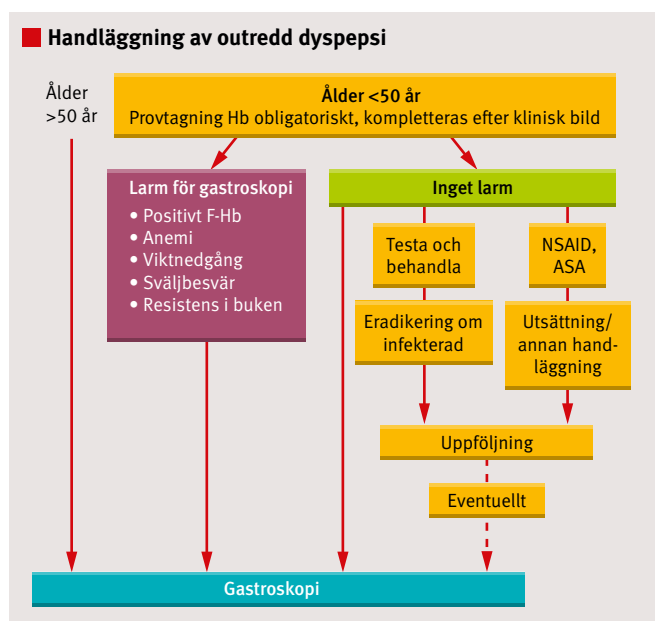
Handläggningen av patienter <50 år med outredd dyspepsi utan alarmtecken är att gastroskopera direkt (vilket är vanligt) eller att testa och behandla [5]. SBU har dock påpekat att det saknas svenska hälsoekonomiska analyser av de olika handläggningssätten [5].

Testa och behandla innebär att man testar för och behandlar (eradikerar) en pågående *Helicobacter pylori*-infektion. Rekommendationen är att använda urea-utandningstest eller test för *H pylori* i feces, som har en sensitivitet och specificitet ≥ 95 procent, inte serologi, som ger en hög andel falskt positiva svar i den aktuella åldersgruppen [5, 7]. Vid gastroskopi kontrollerar man rutinmässigt för *H pylori* vid gastriska sår men inte vid duodenala sår (vanligast i åldersgruppen), där alla i praktiken anses vara infekterade [5]. Handläggningssalternativen ses i Figur 1.

I avsaknad av empiriska studier kan man i diskussionen om att introducera nya metoder ta hjälp av hälsoekonomiska modeller baserade på medicinska data och kostnader som är relevanta för svenska förhållanden. I vår modell utgår vi från den fördelning av *H pylori*-positiva gastriska och duodenala sår som beskrivs i europeiska primärvårdsstudier [8, 9].

Eftersom ulkus förekommer hos ca 10 procent av patienterna med outredd dyspepsi [8-10] innebär eradikering av bakterien behandling av eventuellt sår och skydd mot sårrecidiv. Som behandling rekommenderas en kombination med protonpumpshämmare (PPI) och två antibiotika [11].

Handläggningssalternativen att gastroskopera direkt och att testa och behandla ger samma utfall beträffande patienttillfredsställelse och symtomlindring [5, 8, 9, 12, 13], men testa och behandla beräknas vara mer kostnadseffektivt [14, 15]. Kostnaderna i dessa rapporter är inte baserade på svenska förhållanden [5], varför denna artikel avser att belysa problemen för patientgruppen i Sverige. Funktionell dyspepsi blir då



Figur 1. Handläggningssalternativ vid outredd dyspepsi.

den i särklass vanligaste bakomliggande orsaken. Andelen malign sjukdom i övre mag-tarmkanalen är låg före 50 års ålder, och huvuddelen av patienterna med ulkus kan identifieras genom att testa för *H pylori* utan gastroskopi [5].

METOD

Modellen bygger på förutsättningarna att patienten är <50 år, söker första gången i primärvården för dyspeptiska besvär utan övervikt av gastrointestinal refluxsjukdom, inte har alarmsymtom och inte behandlas med NSAID/ASA. Modellstudien utfördes med en beslutsträdsanalys (DATApro 5.0 och Excel 2007) för ett år. Den ena strategin inleds med test av *H pylori* (testa och behandla) och den andra med gastroskopi direkt.

Vi valde att definiera utfallet för patienttillfredsställelse och symtomlindring som »nöjd« och »ej nöjd« i enlighet med två artiklar i modellunderlaget [8, 10]. Ett medelvärde beräkna-

SAMMANFATTAT

Test för *H pylori* och vid positivt test behandling med antibiotika och protonpumpshämmare primärt (testa och behandla) vid dyspepsi hos patienter under 50 år som saknar alarmsymtom förordas internationellt.

I Sverige inkluderas vanligen gastroskopi i den primära handläggningen.

Modellen »testa och behandla« har i flera studier visat sig hälsoekonomiskt fördelaktigt men

har tidigare inte utgått från en hälsoekonomisk analys baserad på svenska förhållanden, vilket är utgångspunkten i denna studie.

Vår hälsoekonomiska analys visar att modellen testa och behandla är ett alternativ till gastroskopi vid primär handläggning av outredd dyspepsi utan alarmsymtom hos patienter under 50 år.

TABELL I. Resultat enligt huvudalternativ och känslighetsanalys.

Strategi	Kostnad, kronor		
	Nöjd 86 %/ej nöjd 14 %	Nöjd 96 %/ej nöjd 4 %	Nöjd 76 %/ej nöjd 24 %
H pylori-test	5 332	5 000	5 665
Gastroskopi	6 672	6 375	6 969
H pylori-test –1 000 kr gastroskopi	5 137	4 886	5 388
Gastroskopi –1 000 kr	5 619	5 342	5 896

des av andelen »nöjda« (86 procent) och »ej nöjda« (14 procent) i testa och behandla-strategin [8, 10]. Samma fördelning antogs för patienter med förmodade funktionella besvär i gastroskoper direkt-strategin. För gastroskopiskt verifierade övriga sjukdomar anges andelen »nöjda« utifrån givna referenser.

I modellen antogs prevalensen av sjukdomar i övre mag-tarmkanalen vara lika i bägge strategialternativen: ventrikelcancer 0,003 procent, esofagit 17 procent, ulkus 13 procent och resterande ca 70 procent funktionell dyspepsi [8, 9].

Kostnadsanalysen baserades på olika antaganden om andelen patienter som är »nöjda«/»ej nöjda« med behandlingen (varierande ±10 procentenheter), enligt Tabell I, som även visar en alternativ känslighetsanalys med kostnaden för gastroskopi (2 960 kr för landsting och privata vårdgivare enligt nationella taxan) minskad med 1 000 kr (ersättning för andra privata aktörer).

Kostnaderna för olika resurser har hämtats från prislistor i sjukvården. De är ofta baserade på budgetkalkyler vid olika sjukhus men är de mest relevanta uppgifter vi funnit. Kostnadsberäkningarna har gjorts i ett sjukvårdsperspektiv, och produktionsförluster för eventuell sjukfrånvaro och påverkad livskvalitet har exkluderats.

Strategin att testa och behandla

H pylori-test förväntas ge positivt utfall i 30 procent och negativt utfall i 70 procent [16]. Vid negativt test antas att funktionell dyspepsi föreligger och att patienten då initialt handläggs empiriskt (information, livsstilsråd och eventuellt provbehandling med läkemedel). Av de 86 procent H pylori-negativa som är »nöjda« beräknas var fjärde erbjudas uppföljning hos allmänläkare under året. Var femte som under denna tid får en provkur med PPI antas utgöra PPI-responders [17]. »Ej nöjda« efter empirisk behandling (14 procent) antas komma att erbjudas undersökning med gastroskopi, och det fortsatta utfallet antas vara i analogi med de patienter som får diagnosen funktionell dyspepsi, enligt nedan.

Den förväntade utvecklingen för dem med positivt H pylori-test är i princip likartad som för dem med negativt test, men med något andra fördelningar. Andelen »nöjda« efter initial H pylori-eradikering uppgår till 86 procent. För de 14 procent som är »ej nöjda« görs nytt test med utfallet 75 procent negativa, och de handläggs i analogi med H pylori-negativa enligt ovan. De 25 procent med positivt test får en andra eradikeringskur. Av dessa antas 60 procent bli H pylori-negativa, varav 86 procent är »nöjda«. De som är H pylori-positiva efter den andra eradikeringskuren remitteras för gastroskopi och odling med resistensbestämning.

Strategin att gastroskopera direkt

Patienter med verifierad ventrikelcancer i ålderskategorin <50 år antas först bli opererade (4 av 5) eller få endast palliativ vård (1 av 5). Så gott som ingen (1 procent) i denna åldergrupp med dyspepsi utan alarmsymtom har en botbar cancer [18]. Vid endoskopiskt verifierad esofagit förväntas fyra veckors behandling med PPI medföra att 65 procent blir »nöjda«, resten får fyra veckors förlängd behandling med dubbel dos PPI. Andelen »nöjda« definieras här som andel utan symtom efter

»Att testa och behandla är mest kostnadseffektivt oavsett priset på gastroskopi.«

fyra veckors PPI-behandling [19]. Av samtliga med esofagit förväntas 76 procent få ett symtomatiskt återfall under året [20] och då få underhållsbehandling med PPI. 2 procent av alla med esofagit antas bli »ej nöjda« och remitteras för utredning hos specialist med 24 timmars pH-mätning och manometri.

Vid endoskopiverifierat ulkus utförs H pylori-test (via biopsi för snabbareastest) med utfallet 80 procent positiva sår totalt (gastriska och duodenala) [8, 9], vilket leder till eradikeringsterapi. Av alla ulkus beräknas 20 procent vara ventrikel-sår, och utöver H pylori-eradikering (om positivt) ges då ytterligare fyra veckors behandling med PPI och uppföljande kontrollgastroskopi med biopsi. Efter detta antas 48 procent vara »nöjda« och 52 procent »ej nöjda«. »Nöjd« definieras som symtomfri efter fyra veckor [14, 15]. De 52 procent »ej nöjda« får ett besök hos allmänläkare med förnyat H pylori-test. De med negativt H pylori-test antas få fyra veckors PPI-behandling, och remiss till ny gastroskopi om de är »ej nöjda«. De med positivt H pylori-test remitteras till specialist för gastroskopi.

Patienter utan endoskopiska fynd antas ha funktionell dyspepsi och handläggs som H pylori-negativa med strategin att testa och behandla.

RESULTAT

Enligt huvudalternativet förväntas alternativet att gastroskopera direkt ge en total kostnad per patient på 6 672 kr (Tabell I). Detta ska jämföras med 5 332 kr per patient för alternativet att testa och behandla. Om andelen »nöjda« med testa och behandla-alternativet minskar, ökar andelen gastroskopier. Andelen »nöjda« bestämdes i en känslighetsanalys till 76 86 eller 96 procent (Tabell I).

På alla undersökta nivåer för »nöjda« patienter medför strategin att testa och behandla lägst förväntad kostnad, oavsett antagna kostnadsalternativ för gastroskopi. Kostnaden för strategin att gastroskopera direkt är ca 20 procent högre än för strategin att testa och behandla om andelen »nöjda« är 86 procent, dvs enligt huvudalternativet. Det förväntade antalet gastroskopier vid alternativet att gastroskopera direkt är 1,07 per patient och 0,20 per patient enligt testa och behandla-strategin, alltså en minskning av antalet gastroskopier på 81 procent.

DISKUSSION

Att testa och behandla är mest kostnadseffektivt oavsett priset på gastroskopi. Det förväntade antalet gastroskopier blir 0,20 per patient, vilket motsvarar resultatet i en Cochrane-rapport [14]. Med lägre andel »nöjda« förväntas antalet gastroskopier öka, men strategin att testa och behandla kommer ändå att vara kostnadseffektivast med betryggande marginal.

Vi har valt begreppet patienttillfredsställelse och symptomlindring som sammanfattande begrepp för de utfallsvariabler som använts i studier med tillräckligt hög evidensgrad [8, 9, 12, 13]. Enligt metaanalyser och SBU:s rapport från 2007 går

det inte att påvisa säkra skillnader i patienttillfredsställelse och symtomlindring mellan de två alternativen [5, 14, 15].

Med lika utfall av behandling jämförs endast kostnaderna enligt en kostnadsminimeringsanalys [21]. Modellanalysen är begränsad till ett sjukvårdsperspektiv, dvs kostnader för eventuell sjukfrånvaro ingår inte. Då analysen förutsätter lika symtomutfall finns grund för antagandet att sjukfrånvaron borde vara ungefär densamma.

I en enkät till specialister i allmänmedicin [5] angav 20 procent att de i praktiken ofta använde H pylori-test för initial handläggning av en (i enkäten fiktiv) patient med dyspeptiska besvär. I Västra Götalandsregionen tillämpades detta på var tredje patient, enligt enkäten. Det finns ca 6 miljoner personer <50 år i Sverige [22], och incidensen av dyspepsi i primärvården anges till 15,3 per 1 000 personår [23]. Det innebär att minst 91 800 individer årligen kommer att handläggas för utredd dyspepsi. Vid antagen lägsta respektive högsta kostnad för gastroskopi blir totalkostnaden ca 44 respektive 123 miljoner kr lägre med modellen att testa och behandla.

Patientens roll

I Vetenskap & praxis [24] och BMJ [25] har det förts en diskussion kring patientens värderingar som vägledning för utredning och behandling. Gastroskopi kan uppfattas som skrämmande för en del och som trygghetsskapande för andra, varför det är rimligt att alternativet att testa och behandla erbjuds om utfallet är detsamma. Patientens centrala roll i detta avseende slås även fast i Patientmaktsutredningen [26]. I vår artikel återfinns detta resonemang i form av skattade nivåer för andel »nöjda« patienter. Man kan heller inte bortse från det faktum att patienten även blir av med en magsäckskarcinogen [27] och en riskfaktor för malabsorption [28].

REFERENSER

- de Wit NJ, Mendive J, Seifert B, et al. Guidelines on the management of H pylori in primary care: development of an implementation strategy. *Fam Pract.* 2000;17:S27-32.
- NICE Clinical Guidelines CG17. Dyspepsia: Managing dyspepsia in adults in primary care. National Institute of Health and Clinical Excellence; 2004. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&r=true&o=10950>
- Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology.* 2005;129:1756-80.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007;56:772-81.
- SBU. Dyspepsi och reflux – en systematisk översikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2007. Rapport nr 185.
- Drossman DA, Corraziari E, Delvaux M, et al, editors. Rome III. The functional gastrointestinal disorders. McLean, VA, USA: Degnon Associates, Inc; 2006.
- Tonkic A, Tonkic M, Lehours P, et al. Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter.* 2012;17 Suppl 1:1-8.
- Arents NL, Thijs JC, van Zwet AA, et al. Approach to treatment of dyspepsia in primary care: a randomized trial comparing »test-and-treat« with prompt endoscopy. *Arch Intern Med.* 2003;163:1606-12.
- McCull KE, Murray LS, Gillen D, et al. Randomised trial of endoscopy with testing for Helicobacter pylori compared with non-invasive H pylori testing alone in the management of dyspepsia. *BMJ.* 2002;324:999-1002.
- Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, et al. Helicobacter pylori test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial. *Lancet.* 2000;356:455-60.
- Johnsson F, Agréus L. Sjukdomar i matstrupe, magsäck och tolvfingertarm. I: Läkemedelsboken 2011-2012. Uppsala: Läkemedelsverket; 2012. p. 71-84.
- Lassen AT, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Helicobacter pylori test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: 6.7 year follow up of a randomised trial. *Gut.* 2004;53:1758-63.
- Duggan AE, Elliott CA, Miller P, et al. Clinical trial: a randomised trial of early endoscopy, Helicobacter pylori testing and empirical therapy for the management of dyspepsia in primary care. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(1):55-68.
- Delaney BC, Ford AC, Forman D, et al. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD001961. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001961.pub2/abstract>
- Ford AC, Qume M, Moayyedi P, et al. Helicobacter pylori »test and treat« or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology.* 2005;128:1838-44.
- Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, et al. Antimicrobial susceptibility of Helicobacter pylori strains in a random adult Swedish population. *Helicobacter.* 2006;11:224-30.
- Kjeldsen HC, Bech M, Christensen B. Cost-effectiveness analysis of two management strategies for dyspepsia. *Int J Technol Assess Health Care.* 2007;23:376-84.
- McCull K. Endoscopy is not necessary before treating Helicobacter pylori in patients with uncomplicated dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:474-6.
- Moayyedi P, Santana J, Khan M, et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD003244. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003244.pub2/abstract>
- Donnellan C, Sharma N, Preston C, et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD003245. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003245.pub2/abstract>
- Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2nd edition. Oxford/ New York: Oxford University Press; 2005.
- Statistiska centralbyrån. Folkmängden den 1 november efter region, ålder och kön. År 2002-2012. Tierps kommun. http://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/sv/ssd/START__BE__BE0101__BE0101A/FolkmandNov/?rxid=91214e5c-f641-497a-900b-64dac561c89f
- Wallander MA, Johansson S, Ruigomez A, et al. Dyspepsia in general practice: incidence, risk factors, comorbidity and mortality. *Fam Pract.* 2007;28:28.
- SBU. Hur liten får en effekt vara? Vetenskap & Praxis. 2012;1-3.
- Ferreira ML, Herbert RD, Crowther MJ, et al. When is a further clinical trial justified? *BMJ.* 2012;345:e5913.
- Ansvarsfull hälso- och sjukvård. Slutbetänkande av Patientmaktutredningen. SOU 2013:44.
- Kabir S. Effect of Helicobacter pylori eradication on incidence of gastric cancer in human and animal models: underlying biochemical and molecular events. *Helicobacter.* 2009;14:159-71.
- Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskis L, et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:136-47.
- Jaup BH, Brandberg A, Stenquist B, et al. Antibiotikaresistens hos stammar av Helicobacter pylori i Göteborg. Bakterierna resistenta mot metronidazol. *Läkartidningen.* 1998;95:279-81.
- Jaup BH. H pylori: Standard Triple-behandling är fortfarande högeffektiv i ett oselecterat svenskt patientmaterial, tio år efter introduktionen. En 6-årsuppföljning [abstrakt PO-77]. Gastrodagarna 2010. Gastrokuriren. 2010;2:45.
- Mitchell H, Megraud F. Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter.* 2002;7 Suppl 1:8-16.

Antibiotikaförbrukning

I begreppet »nöjd« patient och i modellberäkningen har risken för utveckling av resistent bakterier vid ökad antibiotikaanvändning med strategin att testa och behandla inte vägts in. Denna strategi beräknas emellertid endast marginellt öka den totala förbrukningen av makrolider [5], och hittills tycks användningen inte påverka resistensutvecklingen: år 2000 beräknades risken för att utveckla makrolidresistens vid eradikering av H pylori hos infekterade dyspeptiker till 1,6 procent, motsvarande 0,008 procent (n = 750) av alla svenskar om samtliga fall skulle handläggas så (vilket är osannolikt) [16].

År 1998 beskrevs H pylori ha en makrolidresistens på 2,8 procent [29] och i mitten på 2000-talet 1 procent, och då med 96 procents effekt av eradikering [30]. Antalet infekterade beräknas dessutom minska [31]. Risken för framtida resistensutveckling hos H pylori och andra bakterier bör dock följas noga.

KONKLUSION

Slutsatsen av modellanalysen blir att testa och behandla-strategin är ett intressant alternativ vid handläggning av patienter under 50 år med utredd dyspepsi utan alarmsymtom till att gastroskoperas alla direkt både i medicinsk och ekonomiskt perspektiv där värderad patienttillfredsställelse och symtomlindring totalt sett är lika.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ SUMMARY

There is international consensus that patients younger than 50 years of age presenting with uninvestigated dyspepsia without any alarm symptoms or signs shall be managed according to the »test and treat« strategy and not with an initial upper endoscopy. This has however not been applied in Sweden. One reason might be the lack of health economic analysis performed according to the Swedish health care system. In this report we have applied costs according to Swedish conditions to a model with a decision tree analysis. Our health economic analysis indicate that the »test and treat« model is an alternative to including gastroscopy in the primary management of dyspepsia in younger patients, saves money and reduces the number of gastroscopies by 80%.