

Dyspepsi samlingsbegrepp för en av de vanligaste folksjukdomarna

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) har utkommit med en rapport, »Ont i magen», i vilken dagens kunskap om metoder för diagnos och behandling av dyspepsi har samlats. Rapportens sammanfattning presenteras här i något förkortad form.

Magbesvär utgör efter huvudvärk och trötthet en av de vanligaste anledningarna till läkarbesök; dyspepsi står för omkring 3 procent av dessa besök. Dyspepsi är ett sammanfattande begrepp för ihållande (veckor till 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 ulkussjukdom, dvs sår lokaliserade till magsäck eller tolvfingertarm. Upptäckten av att ulkussjukdom är relaterad till en infektion av bakterien *Helicobacter 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, liksom markant ökad förskrivning av potenta syrahämmande medel, utgjorde några av incitamenten till SBU-rapporten.

Vad orsakar dyspepsi ?

Dyspepsi har många orsaker och är antingen organiskt eller funktionellt betingad. Organisk dyspepsi innefattar framför allt ulkussjukdom, 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.

Ulkussjukdom

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 ulkussjukdom har därför huvudsakligen varit inriktad på

Sammanfattat

- Största informationsvärdet vid utredning av dyspepsi, ett samlingsbegrepp för smärta eller obehag lokaliserade centralt i övre delen av buken, har undersökning med gastroskop. Antalet årliga undersökningar har ökat markant. Så har även läkemedelskostnaderna.
- Mer än hälften av patienterna med dyspepsi får diagnosen funktionell dyspepsi, vilket innebär att någon orsak till besvären inte kunnat fastställas. Symtomlindring kan uppnås med syrahämmare när besvären har ett dominerande inslag av reflux av syra till matstruppen.
- Majoriteten av patienter med ulkussjukdom (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 på denna infektion, men endast en av sex drabbas av ulkus. Det är därför inte meningsfullt att införa screening för bärare av *H pylori*-infektion
- Endast patienter med ulkussjukdom skall behandlas med antibiotika riktade mot bakterien *H pylori*. Behandling med läkemedel som hämmar bildningen av saltsyra i magsäcken, s k protonpumpshämmare, i kombination med två antibiotika både läker såren i tolvfingertarmen och minskar risken för återfall. Patienter med refluxsjukdom blir snabbt symtomfria med protonpumpshämmare.
- NSAID-preparat medför ofta biverkningar i form av dyspepsi och utgör en vanlig orsak till ulkus, framför allt i magsäcken.
- Svåra och alarmerande magbesvär, exempelvis blödning, bör föranleda akut eller snar undersökning av matstrupe och magsäck med gastroskop.
- Magsäckscancer, som svarar för mindre än 1 procent av all dyspepsi, förekommer sällan hos individer under 45 års ålder. Med *H pylori*-infektion föreligger något förhöjd risk att drabbas av magsäckscancer.



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 ulkussjukdom. Det vetenskapliga stödet är emellertid begränsat, vilket beror på metodologiska problem. Rökning har visats bidra till uppkomst av ulkus och försämra läkning av sår. För alkohol är uppgifterna motsägelsefulla; såväl förbättrad som försämrad sårhäkning har rapporterats.

För ett femtontal år sedan gjordes den betydelsefulla upptäckten att majoriteten av patienter med ulkussjukdom 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 smittspridning. Smittvägarna är alltså inte kända. *H. pylori* förekommer oftare i högre ålder; blodprov pekar på att 40–50 procent av 50-åringarna i Sverige är bärare.

Refluxsjukdom

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

Funktionell dyspepsi en uteslutningsdiagnos

Funktionell dyspepsi är en uteslutningsdiagnos, dvs när noggrann utredning av en 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.

Ulkus framkallat av NSAID-läkemedel

Läkemedel som ingår i NSAID-gruppen (anti-inflammatoriska medel av icke-kortison typ) medför ofta dyspepsi och ibland sår som oftast är lokaliserade till magsäcken. Preparaten används såväl vid kroniska led-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

tecknen på ulkus. Biverkningarna sammanhänger med att läkemedlen försvagar skyddsmekanismerna för magsäckens slemhinna och gör denna mer sårbar för kroppsegna substanser, t ex saltsyra, och yttre faktorer. Hög dosering av NSAID-preparat, hög patientålder, samtidig behandling med kortison och tidigare ulkussjukdom utgör riskfaktorer.

Alarmerande fynd av ett 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 s k lågdos har fått stor användning som sekundär och tertiär profylax vid hjärt-kärlsjukdom (kärlkramp, hjärtinfarkt och slaginfarkt). Risken för magbesvär är visserligen liten, men allvarliga magblödningar kan förekomma, även hos personer som tidigare inte haft ulkussjukdom.

Helt nyligen har i Sverige registrerats NSAID-preparat som är anti-inflammatoriskt väsentligt mer verksamma än vad de nedsätter slemhinnans skyddsmekanismer. Dessa medel, s k Cox-2, är teoretiskt tilltalande. Den vetenskapliga dokumentationen är idag fortfarande begränsad. Preparatets 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, 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 dem med besvär har ulkus (1 av 10) eller refluxsjukdom (1 av 7), vilket innebär att funktionell dyspepsi är den dominerande inom diagnosgruppen.

Vissa könsskillnader har konstaterats. Ulkus i tolvfingertarmen förekommer oftare hos män, medan funktionell dyspepsi oftare förekommer hos kvinnor. I en begränsad populationsbaserad studie från Sverige uppvisade yngre kvinnor den högsta frekvensen av läkarbesök på grund av dyspepsi. Magsäckscancer, som sällan förekommer under

40 års ålder, är ungefär dubbelt så vanlig hos män som hos kvinnor.

Symtomatologi vid utredning av dyspepsi

Det är i regel inte möjligt att enbart på bas 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 besvärens förlopp.

De symtom som talar för respektive emot olika diagnoser ingår i den kunskap som läkare på alla nivåer förutsätts ha. 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 s k alarmerande symtom (t ex viktminskning, svart avföring, blodig kräkning, sväljningssvårigheter), som alltid skall föranleda prioriterade undersökningar.

Ytterligare ett sådant alarmerande symtom är nydebuterad dyspepsi hos patienter som är äldre än 45 år.

Gastroskopi, pH-mätning och ultraljud

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

Mellan 10 och 20 procent av patienterna med mer än tillfällig dyspepsi har ulkus, ca 10 procent har refluxesofagit, medan <1 procent har cancer. Dessa tre diagnoser ställs med hög säkerhet med hjälp av gastroskopi.

24-timmars 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 t ex 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.

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 magsäcks-slemhinnan samt för ett s k snabb-ureastest.

Projektets metodik: litteraturgranskning

För sammanställning av kunskapsläget avseende behandling av dyspepsirelaterade sjukdomar utgjorde en kritisk granskning av vetenskapliga studier det viktigaste steget. Litteraturgenomgången, baserad på Medline för perioden 1966–1997 inbegrep huvudsakligen randomiserade kontrollerade studier (RCT), som förmår isolera behandlingseffekterna från inflytandet av ovidkommande faktorer. Med tillämpning av en strukturerad mall med olika kvalitetskriterier identifierade arbetsgruppen studier för den fortsatta granskningen och sammanställningen.

Beslutsanalys

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 med avseende på kostnaden per uppnått resultat, exempelvis kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår.

Utredning av gastroskopiverksamheten

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

Resultat av litteraturgranskningen

Ulkussjukdom. De övergripande fynden är att korttidsbehandling (1–2 veckor) med syrahämmare läker minst 90 procent av sår 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 av amoxicillin, klaritromycin och metronidazol (s k 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 sårsläkning inom 6–8 veckor i omkring 80 procent av fallen. Återinsjuknandet under det första året kan reduceras markant, från omkring 50 procent till 5 procent, om motsvarande behandling som vid tolvfingertarmssår genomförs. Blödningsskomplikationer till följd av ytliga sårbildningar och ulkus 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 god 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 (ca 5–10 procent).

Sammanfattningsvis är trippelterapi den mest effektiva behandlingen av *H pylori*-positiva patienter med sår i tolvfingertarmen eller i magsäcken. Behandlingen består av syrahämmande medel i kombination med två antibiotika. Detta stämmer väl med de riktlinjer som Läkemedelsverket utfärdar. Förskrivningen av de aktuella läkemedlen förefaller vara i överensstämmelse med riktlinjerna, men det är inte närmare klarlagt hur god följsamheten är. (Efter rapportens publicering har nya rön publicerats. Se addendum nedan.)

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

Eftersom diagnosen esofagit endast kan ställas med gastroskopi, och symto-

met halsbränna är vanligt förekommande, krävs en behandlingsstrategi för patienter när diagnosgrundande undersökning av olika skäl inte bör eller kan ifrågakomma. Litteraturgranskningen har därför speciellt gällt endoskopinegativ 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 dels magbesvären, dels patientens livskvalitet.

De två principiellt olika behandlingsstrategier som studerats är dels eradikering (borttagande) av *H pylori*, dels symtomlindring med läkemedel riktade mot förmodade rubbningar av magsäckens olika funktioner.

Först under de två senaste åren har studier publicerats 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 (eliminering) 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 förändringar i magsäcken som orsakas av *H pylori*. I avvaktan på väldesignade studier och evidensbaserad kunskap om sjukdomsorsak utgör funktionell dyspepsi ingen indikation för behandling med syrahämmande medel.

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

Addendum om ulkussjukdom

Duodenal- och ventrikelsår. Behandling med PPI och två antibiotika under 1 vecka eradikerar *H pylori* i ca 90 procent. För duodenalsår räcker en veckas s k trippelbehandling utan efterföljande syrahämmande behandling för att uppnå läkning i >90 procent (nytt efter SBU-rapporten). Efterföljande syrahämmande behandling med PPI i 5–7 veckor rekommenderas i dagsläget för ventrikelsår för att uppnå läkning.

ANNONS

till funktionell dyspepsi, ett heterogent symtomkomplex, är så ofullständig.

Ulkus framkallade av NSAID-läkemedel. En huvudfråga är om ulkus i anslutning till NSAID-användning förstärks vid samtidig H pylori-infektion, med andra ord om eradikering är en framkomlig väg att förhindra uppkomst av ulkus. De tre av totalt fyra studier som är metodologiskt invändningsfria har olika uppläggning och skillnader i patientmaterial. De visar ändå entydigt att förekomst av H pylori-infektion inte inverkar på läkning av ulkus eller återfall av ulkus orsakade av NSAID, oavsett om dessa är lokaliserade till magsäck eller tolvfingertarm. I den fjärde placebokontrollerade studien medförde eradikering av H pylori med trippelterapi, vari ingick vismut, däremot signifikant lägre ulkusuppkomst under pågående NSAID-behandling.

Sammantaget saknas stöd för att eradikeringsbehandla patienter inför eller under NSAID-medicinering. När NSAID-medicinering insätts bör preparat med minsta biverkningsrisk väljas; vidare bör 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 sårn bättre om medicinering med NSAID avbryts. Detta bör följaktligen, om möjligt, vara den första åtgärden. I många fall är det nödvändigt med hänsyn till grundsjukdomens natur att fortsätta NSAID-behandlingen. Likaså kan profylaktisk behandling övervägas dels när medicinering med NSAID inleds eller pågår hos patienter som löper ökad risk för ulkus (primärprofylax), dels till patienter som redan varit drabbade av ulkus under behandling med NSAID (sekundärprofylax).

Fynden i de fåtal studier som accepterats för granskning i rapporten visar att samtliga behandlingsprinciper medför sårsläkning. Protonpumpshämmaren omeprazol har i två jämförande studier visat signifikant bättre effekt än misoprostol respektive histamin-2-receptor-antagonisten ranitidin. Hos patienter som löper ökad risk för NSAID-biverkning från magsäcken skall 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 både misoprostol vad avser sår i tolvfingertarmen och 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 än hos 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 framgår att 1 748 gastrokopier per 100 000 invånare utförts, vilket innebär en nära 40-procentig ökning jämfört med för tio år sedan. En mindre andel företas vid akuta tillstånd, såsom blödningar. Anledningen till att betydande geografiska skillnader föreligger är inte känd, dvs i vilken utsträckning som indikationer divergerar eller andra omständigheter existerar är inte klart. 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, gastroscopera dem 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 vikt-nedgång, blödningar från mag-tarmkanalen, gulsot, eller palpabel tumör. 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 de patienter 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 strategin försvunnit.

En annan faktor som har betydelse för kostnadsutfallet är i vilken utsträckning »opportunistisk» H pylori-screen-

ing (dvs i anslutning till läkarbesök av annan anledning) utförs även hos dem 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 av 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 år 1998 1,3 miljarder.

Enligt diagnos-receptundersökningen utgör ulkussjukdom ca 20 procent av alla fall med dyspepsi; motsvarande siffra för funktionell dyspepsi är ca 50 procent. Den diagnostiska träffsäkerheten är inte validerad. Med viss sannolikhet är andelen ulkuspatienter övervärderad; enligt många epidemiologiska studier torde den ligga närmare 10 procent. Insjuknandet har legat stabilt eller tenderat att sjunka på senare tid. Förskrivning av magsårsmedicin för funktionell dyspepsi kan således beräknas till ca 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.

Angelägen forskning

I och med upptäckten av sambandet mellan H pylori och ulkussjukdom 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 arvs-massa kan förväntas ge information om olika bakteriestammars sjukdomsalstrande förmåga, information av betydelse

se för uppkomst inte enbart av ulkus utan även av magsäckscancer.

Funktionell dyspepsi, detta synbarligen heterogena tillstånd, medför mindre allvarliga symtom och följder än ulkus. 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 samhällsekonomiskt 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 gastrokop. 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 ulkussjukdom 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 ulkussjukdom. Det är därför inte meningsfullt att införa massundersökningar där man söker efter bärare av infektion med *H. pylori*. Kunskap om faktorer knutna till olika stammar av *H. pylori*, liksom om individrelaterade faktorer, är angelägen forskning för att öka förståelsen för uppkomst av ulkussjukdom.

- Endast patienter med ulkussjukdom skall behandlas med antibiotika riktade mot bakterien *H. 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 för sår både i tolvfingertarmen och i magsäcken, om än mindre väl underbyggd för magsäckssår.

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

- Läkemedel inom gruppen NSAID-preparat medför ofta biverkningar i form av dyspepsi och utgör en vanlig orsak till ulkus, framför allt i magsäcken. De används vid akuta och kroniska led- och muskelsjukdomar. Vid långvarig NSAID-medicinering, såsom för kronisk ledgångsreumatism, skall 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 sår-sjukdom 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 gastrokop. I vissa fall används undersökning av förekomst av *H. pylori* för att ta ställning till om gastroskopi skall utföras eller ej. För- och nackdelar med olika strategier av handläggning belyses och diskuteras 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, som svarar för mindre än 1 procent av all dyspepsi, förekommer sällan under 45 års ålder. Med *H. pylori*-infektion föreligger något förhöjd risk att drabbas av magsäckscancer. Det är för närvarande inte rationellt varken att utföra massundersökning av denna bakterieinfektion eller att behandla i cancerpreventivt syfte, eftersom flera andra faktorer är betydelsefulla. Vi saknar tillräcklig kunskap om skilda bakteriestammars virulens och om individens mottaglighet, vilket är en förutsättning för prevention.

Rapporten kan beställas från SBU, Box 5650, 114 86 Stockholm.

Tel 08-412 32 00.

Fax 08-411 32 60.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.