

Dyspepsi och reflux

En systematisk litteraturöversikt

Maj 2007



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering

The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

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

SBU ger ut tre serier av rapporter. I den första serien presenteras utvärderingar som utförts av SBU:s projektgrupper. Dessa utvärderingar åtföljs alltid av en sammanfattning och slutsatser fastställda av SBU:s styrelse och råd. Denna rapportserie ges ut med gula omslag. I den andra serien, med vita omslag, presenteras aktuella kunskaper inom något område av sjukvården där behov av utvärdering kan föreligga. Den tredje serien, Alert-rapporterna, avser tidiga bedömningar av nya metoder inom hälso- och sjukvården.

Denna rapport (nr 185) kan beställas från:

SBU, Box 5650, 114 86 Stockholm
Besöksadress: Tyrgatan 7
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
Internet: www.sbu.se • E-post: info@sbu.se

Grafisk produktion av Ewalotte Ränzlöv, SBU
Digitaltryckt av Elanders Infologistics Väst AB, Stockholm 2007
Rapportnr: 185 • ISBN 978-91-85413-17-1 • ISSN 1400-1403

Dyspepsi och reflux

En systematisk litteraturöversikt

Projektgrupp

Christer Staël von Holstein
(ordförande)

Lars Agréus

Lars Engstrand

Folke Johnsson

Greger Lindberg

Lars Lööf

Anders Norlund
(projektledare)

Olof Nyrén

Bodil Ohlsson

Henrik Sjövall

Anneth Syversson
(projektassistent)

Stefan Öberg

Adjungerad för metaanalyser

Bengt Brorsson

Externa granskare

Åke Danielsson

Ingvar Krakau

Lars-Åke Levin

Lars Lundell

Hanna Sandberg-Gertzén

Kristina Sjölund

SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering

The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

Innehåll

SBU:s sammanfattning och slutsatser	13
1. Dyspepsi och gastroesofageal reflux – definitioner, förekomst, utredning och behandling	29
Vad är dyspepsi?	29
2. Metodik för den systematiska litteraturgenomgången	37
Projektgruppens uppdrag, syften och avgränsningar	37
Litteraturgranskning	38
Sökmetodik och sökperioder	38
Metodologiska aspekter för inklusion av studier	40
Bevisvärde och evidensgradering	43
Referenser	46
Bilaga A Metodik	47
3. Handläggning av outredda refluxsymtom och outredd dyspepsi	51
Slutsatser	51
Bakgrund	52
Frågeställningar	57
Resultat	59
Ekonomiska aspekter	71
Tabeller	76
Referenser	94
4. Funktionell dyspepsi	101
Slutsatser	101
Bakgrund	101
Frågeställningar behandling	103
Litteratursökning	103
Resultat	104

Ekonomiska aspekter	108
Figurer	110
Tabeller	112
Referenser	116
5. Helicobacter pylori	121
5.1 Helicobacter pylori – diagnostik, resistensläge och behandling	121
Slutsatser	121
Bakgrund	121
Diagnostik	122
Resistensläge och behandlingar	124
Frågeställningar	125
Litteratursökning	126
Resultat	126
5.2 Behandling av Helicobacter pylori vid ulcussjukdom	129
Slutsatser	129
Bakgrund	130
Frågeställningar	130
Litteratursökning	131
Resultat	133
5.3 Navigering utan säkert vetenskapligt underlag – etiska aspekter på Helicobacter pylori-behandling	141
Tabeller	148
Referenser	160
6. Gastroesofageal refluxsjukdom	167
Slutsatser	167
Bakgrund	168
Frågeställningar	172
Resultat	173
Ekonomiska aspekter	180
Tabeller	184
Referenser	196

7. Barretts esofagus	201
Slutsatser	201
Bakgrund	202
Frågeställningar	204
Litteratursökning	205
Ekonomiska aspekter	214
Figurer	215
Tabeller	218
Referenser	238
8. Praxisundersökningar	247
Bakgrund	247
Outredda patienter i primärvården	247
Enkät om gastroskopier	249
Avslutande kommentarer	252
Läkemedelsförbrukning vid dyspepsi	255
Kirurgi mot gastroesofageal refluxsjukdom	257
Figurer	258
Tabeller	265
9. Kvarstående problem – utrymme för framtida forskning	271
Vad har hänt sedan föregående rapport?	272
10. Ordlista	275
11. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv	289
Projektgrupp	289
Externa granskare	290
Bindningar och jäv	291

Bilaga 1. Enkäter från SBU

295

Bilaga 2. Sökstrategier

Publicerade på www.sbu.se/dyspepsireflux

Bilaga 3. Granskningsmallar

Publicerade på www.sbu.se/dyspepsireflux

Bilaga 4. Exkluderade studier

Publicerade på www.sbu.se/dyspepsireflux

Bilaga 5. Läkemedelslista

Publicerad på www.sbu.se/dyspepsireflux

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

Bakgrund

Dyspepsi är ett sammanfattande begrepp för symtom (uppkördhet efter maten, tidig mättnadskänsla, smärta eller brännande känsla lokaliserad till övre maggropen) som antas ha sitt ursprung i magsäcken eller tolvfingertarmen. Dyspepsi kallas organisk när den kan hänföras till påvisbara sjukdomar, t ex magsår eller cancer, men om man trots utredning inte kan förklara besvären av några påvisbara organförändringar, kallar man tillståndet funktionell dyspepsi.

Halsbränna och sura uppstötningar ingår inte längre i begreppet dyspepsi utan anses vara symtom på att syra eller annat innehåll i magsäcken kommer upp i matstrupen, dvs gastroesofageal reflux.

Med outredd dyspepsi respektive outredda refluxsymtom avses besvär hos patienter som inte varit föremål för några diagnostiska undersökningar t ex gastroskopi (kikarundersökning) av matstrupe, magsäck och tolvfingertarm. Det är således en mycket blandad grupp med variation i symtom. En del av dessa patienter har t ex magsår eller esofagit (inflammation i matstrupen) och några har kanske cancer.

Slutsatser

Outredda refluxsymtom

- Såväl protonpumpshämmare (PPI) som histamin-2-receptorantagonister (H2RA) har jämfört med placebo en gynnsam effekt på refluxsymtom (Evidensstyrka 1), men PPI ger bättre symtomlindring än H2RA (Evidensstyrka 1).

- ❑ En betydande andel av de patienter som utan föregående utredning behandlas för refluxsymtom är nöjda med PPI vid behov eller med kontinuerlig behandling med H2RA (Evidensstyrka 3).

Outredd dyspepsi

- ❑ Vid handläggning av patienter med outredd dyspepsi har inga betydelsefulla skillnader i symtomlindring visats mellan å ena sidan diagnostik av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) och behandling mot påvisad infektion och å andra sidan gastroskopi med behandling mot de sjukdomar man finner vid undersökningen (Evidensstyrka 2). Erfarenhetsbaserad (empirisk) handläggning med syrahämmande medel ger, jämfört med gastroskopibaserad handläggning, lika effekt på symtom (Evidensstyrka 3).
- ❑ Såväl hög ålder som förekomst av så kallade alarmsymtom vid dyspepsi (t ex blödning, sväljningssvårigheter, avmagring) innebär ökad risk för bakomliggande elakartad tumör (Evidensstyrka 3). En betydande andel av patienter med sådan tumörsjukdom saknar dock alarmsymtom vid första läkarbesöket (Evidensstyrka 3).

Funktionell dyspepsi

- ❑ Syrahämmande läkemedel kan ge en viss symtomlindring vid funktionell dyspepsi (Evidensstyrka 3). Symtomen i utvärderade studier har dock ibland inslag av symtom som vid reflux till matstrupen, vilket gör det svårt att värdera effekterna.
- ❑ Antibiotikabehandling som tar bort *H. pylori* kan ge en liten symtomlindring vid funktionell dyspepsi (Evidensstyrka 3), men flertalet patienter med funktionell dyspepsi är inte infekterade med *H. pylori* och får inte effekt av sådan behandling (Evidensstyrka 2).

Behandling av *Helicobacter pylori* vid magsårssjukdom

- ❑ Behandling mot *H. pylori*-infektionen minskar betydligt risken för återfall av sår i tolvfingertarmen och sår i magsäcken (Evidensstyrka 1).
- ❑ När det gäller att förhindra en ny blödning efter en episod av blödande magsår, är behandling mot *H. pylori* effektivare än enbart syrahämmande behandling (Evidensstyrka 1). Slutsatsen gäller inte patienter med samtidig NSAID-behandling.
- ❑ Vid sår i tolvfingertarmen ger en veckas trippelterapi utan efterföljande syrahämmande behandling, jämfört med en veckas trippelterapi med 2–3 veckors efterföljande syrahämmande behandling, samma grad av sårsläkning (Evidensstyrka 3) respektive symtomkontroll (Evidensstyrka 3).

Gastroesofageal refluxsjukdom

- ❑ Behandling med normaldos av PPI är mer effektivt än behandling med H2RA för patienter med refluxsjukdom och inflammation i matstrupen (esofagit) (Evidensstyrka 1). Såväl längre behandlingstid med PPI som högre dos leder till att esofagit läker hos fler patienter (Evidensstyrka 1).
- ❑ Vid långtidsbehandling med PPI av patienter som har refluxsjukdom med esofagit är kontinuerlig medicinering mer effektivt än behandling vid behov (Evidensstyrka 1). För långtidsbehandling av patienter som har refluxsjukdom utan esofagit är PPI vid behov likvärdigt med kontinuerlig PPI (Evidensstyrka 1).
- ❑ Långtidsbehandling med PPI är motiverad även för unga patienter eftersom behandlingen är säker (Evidensstyrka 1), och har likvärdig effekt som kirurgi (Evidensstyrka 2). Vid kirurgisk behandling finns dödlighet rapporterad, och biverkningar förekommer ofta (Evidensstyrka 1).

Barretts esofagus

- ❑ Risken för patienter med Barretts esofagus att drabbas av cancer (adenocarcinom i matstrupen) är förhöjd (Evidensstyrka 3) men graden av riskökning är ofullständigt känd.
- ❑ Det saknas belägg i studier om värdet av systematiska endoskopiska undersökningar för att finna personer med Barretts esofagus (screening), eller av återkommande endoskopiska undersökningar av personer med Barretts esofagus ("surveillance") i avsikt att finna cancer i tidigt stadium.
- ❑ Det saknas väldegnade vetenskapliga studier som visar att risken för adenocarcinom hos personer med Barretts esofagus påverkas signifikant av behandling med syrahämmande medicinering eller antirefluxkirurgi.

Faktaruta 1 Bevisvärde och evidensstyrka.

Bevisvärdet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan uttrycker det sammanlagda vetenskapliga underlaget för en slutsats, dvs hur många högkvalitativa studier som stöder slutsatsen.

Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag

En slutsats med Evidensstyrka 1 stöds av en god systematisk litteraturöversikt med metaanalys eller minst två studier med högt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag

En slutsats med Evidensstyrka 2 stöds av en systematisk litteraturöversikt med metaanalys som i något avseende inte uppfyller kraven för god systematisk översikt eller av minst en studie med högt bevisvärde och två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag

En slutsats med Evidensstyrka 3 stöds av en systematisk litteraturöversikt med metaanalys som i flera avseenden inte uppfyller kraven för god systematisk översikt eller av minst två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan det vetenskapliga underlaget anses som otillräckligt eller motsägande.

Otillräckligt vetenskapligt underlag

När det saknas studier som uppfyller kraven på bevisvärde, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt för att dra slutsatser.

Motsägande vetenskapligt underlag

När det finns olika studier som har samma bevisvärde men vilkas resultat går isär, anges det vetenskapliga underlaget som motsägande och inga slutsatser kan dras.

Behov av fortsatt forskning

De bakomliggande orsakerna till att funktionell dyspepsi uppkommer och till dess fortsatta förlopp är fortfarande okända. Detta gäller i stora delar även refluxsjukdomen. Trots kunskapen om den avgörande betydelsen av *H. pylori*, finns det stora kunskapsluckor angående magsårssjukdomens orsaker och förlopp och vilka faktorer som avgör om livshotande komplikationer utvecklas.

Det saknas i stort kunskap om betydelsen av könstillhörighet vid dessa tillstånd. Även betydelsen av livsstilsrelaterade faktorer (t ex kost, fysisk aktivitet, kroppsvikt) för utvecklingen av refluxsjukdom och möjligheterna att påverka dess förlopp behöver belysas. Det vore dessutom av värde att i kliniska studier undersöka betydelsen av utläkning av esofagit, liksom långtidseffekter av både medicinsk och kirurgisk behandling vid refluxsjukdom.

Det behövs fler studier som belyser effekter av *H. pylori*-eradikering i en bredare skala under vardagssjukvårdens förutsättningar.

Avseende Barretts esofagus behövs bättre kunskap om cancerriskens storlek, liksom om betydelsen av återkommande endoskopiska kontroller. Man måste också arbeta vidare med att försöka fastställa kliniskt användbara indikatorer eller markörer för risken att utveckla cancer.

Det finns vidare ett stort behov av såväl övergripande som mer riktade hälsoekonomiska studier för hela dyspepsi/refluxområdet.

Samhällsfinansierad obunden forskning är på detta område särskilt angelägen.

Inledning

Dyspepsi har många orsaker och är antingen organisk eller funktionell. Organisk dyspepsi avser tillstånd som orsakas av vid undersökning påvisbara sjukdomar i mag–tarmkanalens övre del, framför allt magsår i tolvfingertarm och magsäck (ulcus duodeni/ventrikuli) samt cancer i matstrupe och magsäck.

Funktionell dyspepsi är en uteslutningsdiagnos, dvs en diagnos som används när noggrann utredning av dyspepsi inte pekar på någon organisk orsak eller påvisbar rubbning av mag–tarmkanalens funktion.

Gastroesofageal refluxsjukdom innebär ett flöde av magsäcksinnehåll genom övre magmunnen till matstrupen vilket i typiska fall ger symtom i form av halsbränna och sura uppstötningar. I vissa fall kan inflammation i matstrupen (esofagit) påvisas vid gastroskopi (kikarundersökning av matstrupe, magsäck och tolvfingertarm). Tillståndet hos patienter som har typiska symtom på refluxsjukdom och som saknar tecken på esofagit vid gastroskopi benämns endoskopinegativ refluxsjukdom.

Majoriteten av patienter med magsårssjukdom har inflammatoriska förändringar i nedre delarna av magsäcken, som är orsakade av bakterien *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Denna bakterieinfektion förekommer hos hälften av världens befolkning. De flesta smittas under de första levnadsåren och infektionen kvarstår livet ut om behandling inte ges. Bakterien orsakar flera olika tillstånd, bl a magsår, och kan även framkalla magsäckscancer. De allra flesta som är infekterade av *H. pylori* får emellertid under sin livstid inga påvisbara besvär av denna infektion.

Utredning av dyspepsi enligt gällande praxis

Sjukdomshistoria

Det är i regel inte möjligt att, hos en patient med dyspepsi, enbart på grundval av magbesvärens karaktär med rimlig säkerhet fastställa orsaken till dyspepsin. Däremot kan patientens skildring av hur sjukdomen har utvecklats göra olika diagnoser mer eller mindre sannolika och underlätta valet av bekräftande eller uteslutande undersökningar. Halsbränna och sura uppstötningar talar t ex för refluxsjukdom. Symtomens

varaktighet är också en viktig faktor i utredning av patienter med dyspepsi, liksom förloppet av besvären.

Det finns behov av att klargöra vilka symtom eller symptomkonstellationer som föranleder ett visst diagnostiskt eller terapeutiskt handlande. Vid dyspepsi brukar man tala om så kallade alarmsymtom (t ex viktminskning, svart avföring, blodig kräkning, sväljningssvårigheter), som enligt gällande praxis ska föranleda prioriterade undersökningar. Ytterligare ett sådant alarmsymtom är nyuppkomna dyspeptiska besvär hos patienter över 50 år.

Gastroskopi och övriga undersökningar

Av de undersökningar som kan genomföras för att utreda eventuella organiska orsaker till dyspepsi intar gastroskopi en särställning. Mellan 10 och 20 procent av patienterna med mer än tillfällig dyspepsi har magsår. Cirka 10 procent har refluxesofagit (inflammation i matstrupen) och mindre än 1 procent har cancer. Dessa tre diagnoser ställs med hög säkerhet med hjälp av gastroskopi.

Undersökning med 24-timmars pH-mätning i matstrupen har ett informationsvärde i utredningen av patienter med dyspepsi men resultaten måste alltid ses i relation till sjukhistoria och resultatet av gastroskopi. Även vid 24-timmars pH-mätning i matstrupen finns vissa svårigheter med att tolka resultaten – vad som ska bedömas som friskt respektive sjukt.

Ultraljud är av värde för att diagnostisera sjukliga processer i gallvägar, lever och bukspottkörtel, tillstånd som förekommer i cirka 5 procent vid dyspepsi.

***Helicobacter pylori*-diagnostik**

Rutinmetoderna i primärvården består av att undersöka förekomst av antikroppar mot *H. pylori* i helblod ("snabbtest", dvs svar direkt) eller i serumprov som skickas till laboratorium. Man kan också påvisa så kallade ytmarkörer för *H. pylori* i avföringsprov. Det säkraste provet anses vara urea-utandningstest som bygger på att *H. pylori* har egenskapen att kemiskt spjälka tillfört urea (urinämne). Påvisande av *H. pylori*

kan också göras genom mikroskopisk undersökning av vävnadsprov från magslemhinnan som tas i samband med gastroskopi (invasiv undersökning). Vid sådan undersökning kan även prov tas för odling av *H. pylori*.

Projektets metodik

Litteraturgranskning

För sammanställning av kunskapsläget om behandling av dyspepsirelaterade sjukdomar utgjorde en systematisk granskning av vetenskapliga studier det viktigaste momentet. Litteraturgenomgången omfattade huvudsakligen randomiserade kontrollerade undersökningar (RCT) samt systematiska litteraturoversikter huvudsakligen baserade på RCT.

Sökningar efter studier har gjorts i databasen Medline enligt specifika söktermer i enbart engelskspråkiga tidskrifter. Då denna rapport delvis är en uppföljning av den tidigare SBU-rapporten ”Ont i magen – metoder för diagnos och behandling av dyspepsi” (från år 2000), har sökningar för vissa områden endast avsett perioden från januari 1999 till 2005. Sökningar för andra områden går tillbaka till 1966. Detaljer om litteratursökningar framgår av respektive kapitel.

En enkät avseende praxis för handläggning av outredd dyspepsi har skickats till specialister i allmänmedicin. En enkätstudie rörande verksamheten vid landets samtliga endoskopienheter har också genomförts. Omfattningen av kirurgi mot gastroesofageal refluxsjukdom redovisas även, liksom försäljning av läkemedel inom aktuella terapiområden.

Resultat av litteraturgranskningen

Outredd dyspepsi och outredd gastroesofageal reflux

Patienter med outredd dyspepsi kan omhändertas på flera sätt. Antingen tillämpas så kallad empirisk handläggning, vilket i praktiken ofta innebär syrahämmande läkemedel, råd om kost, lugnande besked, eller så

utnyttjas diagnostik (gastroskopi, så kallad "scope-them-all"-strategi) och sedan väljs behandling på basis av fynden.

De studier som hittills har gjorts inkluderande patienter med outredd dyspepsi visar ingen skillnad i symtomlindring mellan empirisk (erfarenhetsbaserad) handläggning med syrahämning och gastroskopibaserad handläggning (Evidensstyrka 3).

Under senare år har även en handläggning introducerats som baseras på att man först genomför *H. pylori*-test och sedan väljer strategi för utredning och behandling. Den ena strategin är att först undersöka om patienten har bakterien och med behandling direkt ta bort *H. pylori*. Ingen gastroskopi genomförs ("test-and-treat"). Den andra strategin är att de patienter som är *H. pylori*-infekterade undersöks med gastroskopi, och endast de som har en påvisbar magsårssjukdom behandlas ("test-and-scope"). I det senare fallet avstår man således från att behandla *H. pylori*-infektionen om (aktuella eller tidigare) tecken på magsårssjukdom saknas.

Systematiska litteraturöversikter visar att strategin "test-and-treat" resulterar i färre gastroskopiundersökningar jämfört med "scope-them-all", och därmed sannolikt en mer kostnadseffektiv handläggning. Svårigheter att överföra relativpriser från studier i andra länder, liksom effekter av andra former av sjukvårdsorganisationer, medför oklarhet om relevans angående kostnadseffektivitet för svensk sjukvård.

Det finns, när det gäller isolerade refluxsymtom åtminstone hos yngre patienter, en god korrelation mellan grad av syraexposition i matstrupen och symtom. Därför har det blivit allt vanligare att denna patientgrupp handläggs empiriskt och behandlas med syrahämmande behandling.

En slutsats av litteraturgranskningen är att såväl PPI som H2RA ger förbättring av symtom vid refluxsjukdom (Evidensstyrka 1). PPI är bättre än H2RA när det gäller att helt eliminera symtom eller att lindra dem (Evidensstyrka 1). En betydande andel av de patienter som behandlas

empiriskt för outredda refluxsymtom är nöjda med medicinering vid behov med PPI eller med kontinuerlig behandling med H2RA (Evidensstyrka 3).

H. pylori är en dokumenterad riskfaktor för magsäckscancer. Enligt uppskattningar orsakas 60–90 procent av all magsäckscancer av infektionen. Problemet är att det inte går att avgöra vilka av de infekterade personerna som kommer att utveckla magsårssjukdom eller cancer. Förekomsten av magsäckscancer minskar i Sverige och hos personer under 50 år är det en mycket ovanlig sjukdom.

Litteraturgranskningen visar att såväl hög ålder som förekomst av alarmsymtom vid dyspepsi innebär en ökad risk för bakomliggande elakartad tumörsjukdom (Evidensstyrka 3). En betydande andel av patienter med tumörsjukdom saknar dock alarmsymtom vid första konsultationstillfället (Evidensstyrka 3).

Funktionell dyspepsi

Funktionell dyspepsi betecknar sådana tillstånd av smärta, värk eller obehag i övre delen av buken som inte kunnat förklaras av några iakttagbara organförändringar. Vanligen finns en relation mellan symtom och intag av föda. Förutom smärta har patienter med funktionell dyspepsi ofta även illamående, tidig mättnadskänsla, uppkördhet och känsla av uppspändhet i övre delen av buken.

Tidigare omfattade begreppet funktionell dyspepsi även symtomen halsbränna och sura uppstötningar. I samband med upprättandet av de så kallade Rome-I-kriterierna för funktionella mag–tarmsjukdomar uteslöts dessa symtom från begreppet funktionell dyspepsi. Anledningen var att halsbränna och sura uppstötningar sågs som uttryck för gastroesofageal refluxsjukdom. De bakomliggande orsakerna till funktionell dyspepsi är okända. Behandling med läkemedel har enligt tidigare rapport ett mycket begränsat värde vid funktionell dyspepsi.

I denna rapport har bl a följande frågeställningar avseende läkemedelsbehandling vid funktionell dyspepsi analyserats:

Ger syrahämmande läkemedel bättre symtomlindring än placebo?

Medel som hämmar saltsyraproduktionen i magsäcken har enligt metaanalyser en positiv effekt på symtomen vid funktionell dyspepsi (Evidensstyrka 3). Det finns emellertid vissa likheter i symtombilden vid funktionell dyspepsi respektive refluxsjukdom utan esofagit som gör det svårt att studera effekter av syrahämmande medel vid funktionell dyspepsi.

*Har behandling av samtidig infektion med *H. pylori* en bättre symptomlindrande effekt än placebo?*

Behandling som tar bort *H. pylori* har en liten positiv effekt på symtomen vid funktionell dyspepsi (Evidensstyrka 3). Flertalet patienter med funktionell dyspepsi har emellertid ingen effekt av sådan behandling eller är inte infekterade med *H. pylori* (Evidensstyrka 2).

Är behandling med protonpumpshämmare vid funktionell dyspepsi mer kostnadseffektivt än placebo?

Granskad metaanalys lämnar inget tydligt svar, varför frågan om kostnadseffektivitet vid jämförelse mellan protonpumpshämmare och placebo för behandling av funktionell dyspepsi inte kan besvaras.

Helicobacter pylori och behandling av magsårssjukdomen

H. pylori-infektionen överförs som regel i tidig barndom. Infektionen är livslång utan behandling och den är något vanligare bland män i vuxen ålder, däremot ser man ingen könsskillnad vid förekomst hos barn. Infektionen förekommer hos cirka 30 procent av svenska patienter i 30–50-årsåldern. Den anses orsaka 95 procent av alla duodenalsår, 70 procent av alla ventrikelsår och minst 70 procent av all magsäckscancer. Av de infekterade personerna beräknas 10–20 procent utveckla ett magsår någon gång under sin livstid. Ett huvudproblem är att det idag inte går att avgöra vilka av de infekterade som kommer att förbli symptomfria och vilka som kommer att utveckla magsårssjukdom eller cancer. Till skillnad mot magsäckscancer är magsår fortfarande ett vanligt tillstånd.

Magsårssjukdomen uppträder i två olika huvudformer, sår i magsäcken (ventrikelsår) och sår i tolvfingertarmen (duodenalsår). Studier på hur vanligt magsår är i befolkningen uppskattar förekomsten till mellan 4 och 6 procent i Skandinavien. Tidigare var förekomsten av både duodenalsår och ventrikelsår högre hos män än kvinnor i Skandinavien men trenden idag är att skillnaderna minskar. Risken för komplikationer till magsår (t ex blödande eller brustet magsår) är betydande. Aktuella data visar att blödande magsår drabbar 40–50 personer per 100 000 invånare och år i vårt land, med en dödlighet på cirka 6 procent. Detta innebär att magsårssjukdom inte bara medför stort mänskligt lidande, utan även avsevärda samhällskostnader.

Den aktuella litteraturgranskningen har resulterat i följande slutsatser:

Risken för återfall av ventrikelsår minskar betydligt av behandling som tar bort *H. pylori* (Evidensstyrka 1). Det saknas emellertid vetenskapligt underlag för slutsatser angående risken för återfall av ventrikelsår efter 1–2 veckors *H. pylori*-eradikering jämfört med kontinuerlig underhållsbehandling med syrahämmande medicin utan föregående *H. pylori*-eradikering.

Behandling som tar bort *H. pylori* minskar risken betydligt för återfall av duodenalsår (Evidensstyrka 1). En veckas behandling mot *H. pylori* med trippelterapi vid duodenalsår utan efterföljande syrahämmande behandling ger, jämfört med en veckas trippelterapi med 2–3 veckors efterföljande syrahämmande behandling, samma grad av sårhäkning (Evidensstyrka 3) och symtomkontroll (Evidensstyrka 3).

Ingen skillnad i risk för återfall av duodenalsår har visats vid jämförelse av å ena sidan 1–2 veckors behandling mot *H. pylori* utan efterföljande kontinuerlig underhållsbehandling med syrahämmande medicin, och å andra sidan kontinuerlig underhållsbehandling med syrahämmande medicin utan föregående behandling mot *H. pylori* (Evidensstyrka 1).

När det gäller att förhindra en ny blödning efter en episod med blödande magsår, är emellertid behandling som tar bort *H. pylori* effektivare än enbart syrahämmande behandling med eller utan påföljande

kontinuerlig syrahämmande underhållsterapi (Evidensstyrka 1). Analysen har genomförts på patienter med ingen eller låg samtidig behandling med NSAID och slutsatsen kan därför inte utsträckas till att gälla patienter med samtidig NSAID-terapi.

Ingen av de studier som utgjort underlag till evidensgraderingen enligt ovan har utförts med utgångspunkt att analysera eventuella könsskillnader.

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

Gastroesofageal reflux innebär att magsäcksinnehåll stöts upp i matstrupen, dvs passerar bakåt genom övre magmunnen i riktning mot munhålan. Reflux förekommer normalt framför allt efter måltider och vid fysisk aktivitet. Sådana episoder är kortvariga och det uppstötta innehållet (refluxatet) återförs i normala fall snabbt till magsäcken av muskelfunktionen i matstrupen. Skadliga effekter av refluxatet motverkas också av skyddsfaktorer i matstrupens slemhinna och i saliven samt av salivens buffrande effekt. Reflux av gas (rapning), framför allt av nedsväld luft, är resultatet av en skyddsreflex.

Om gastroesofageal reflux ökar eller om skyddsfaktorerna sviktar kan detta ge upphov till symtom eller skador i matstrupen. Gränsen mellan vad som är friskt och sjukt är otydlig. Det är väl dokumenterat att symtom som kan hänföras till gastroesofageal reflux är vanliga i befolkningen och av en sådan art att många aldrig söker hjälp för dem. Å andra sidan kan en del patienter ha uttalad reflux utan några symtom alls eller med endast ringa symtom och sjukdomen uppdagas först om striktur (förträngning) eller i ovanliga fall cancer i matstrupen utvecklas.

Det är inte idag möjligt att ge en helt entydig definition av refluxsjukdom pga den diffusa gränsen mellan friskt och sjukt.

Den medicinskt sett bästa behandlingsstrategin vid refluxsjukdom med esofagit (inflammation och ytliga sår i matstrupen) är enligt litteraturgranskningen behandling upp till åtta veckor med normaldos PPI, vilket är mer effektivt än H2RA (Evidensstyrka 1). Såväl längre behandlings-

tid med PPI som högre dos av PPI leder till att esofagiten läks hos fler patienter (Evidensstyrka 1). Det finns däremot inga publicerade artiklar som studerat frågan om man ska kontrollera utläkning av esofagit.

Vid långtidsbehandling av refluxsjukdom med esofagit är kontinuerlig behandling med PPI mer effektivt än PPI vid behov (Evidensstyrka 1). Däremot saknas vetenskapligt stöd för att PPI är mer effektivt än H2RA vid initial behandling av endoskopinegativ refluxsjukdom (refluxsjukdom utan patologiska fynd vid endoskopi). Vid långtidsbehandling av endoskopinegativ refluxsjukdom, är PPI vid behov effektivare än placebo och likvärdigt med kontinuerlig PPI (Evidensstyrka 1).

GERD är en kronisk sjukdom som även drabbar yngre personer. Detta innebär att behandlingen sträcker sig över decennier – något som ställer krav på särskilda överväganden för bl a effekt, säkerhet och alternativ till läkemedel. Långtidsbehandling med PPI är säker, även för unga (Evidensstyrka 1), och har likvärdig effekt som kirurgi (Evidensstyrka 2). Vid kirurgisk behandling finns dödsfall rapporterade, liksom en hög andel biverkningar (Evidensstyrka 1).

Barretts esofagus

Barretts esofagus är ett tillstånd i vilket matstrupens normala slemhinna till följd av kronisk reflux av magsyra genomgått en omvandling, så kallad intestinal metaplasi. Diagnosen kan inte ställas vid enbart endoskopisk undersökning utan kräver granskning och analys av vävnadsprov. Det ökande kliniska intresset för Barretts esofagus under de senaste decennierna beror på sambandet mellan gastroesofageal reflux och Barretts esofagus samt att en viss typ av matstrupscancer (adenocarcinom) har blivit vanligare.

Personer med Barretts esofagus har sämre skydd mot reflux och matstrupen utsätts mer för magsaft än vid andra typer av refluxsjukdom. Utbredningen av den förändrade, så kallade Barrett-slemhinnan hänger samman med refluxsjukdomens svårighetsgrad. Förekomsten av Barretts esofagus i befolkningen är ofullständigt känd men hos personer som

genomgår esofago-gastroskopi pga refluxsymtom rapporteras tillståndet förekomma hos mellan 1 och 29 procent.

Slutsatser från litteraturgranskningen är att risken för patienter med Barretts esofagus att drabbas av cancer (adenocarcinom) i matstrupen är förhöjd (Evidensstyrka 3), men graden av riskökning är ofullständigt känd. Kliniskt användbara riskfaktorer för adenocarcinom i esofagus hos personer med Barretts esofagus är utseendemässigt avvikande fynd av Barrett-slemhinnan vid endoskopi.

Det finns inga randomiserade studier som har undersökt värdet av systematiska endoskopiska undersökningar av personer med refluxsymtom för att finna personer med Barretts esofagus. Det saknas också sådana studier av effekten av återkommande endoskopiska kontroller för patienter med Barretts esofagus. Det saknas alltså vetenskapligt stöd för dessa båda handläggningsstrategier. Det saknas också stöd för att risken att utveckla adenocarcinom hos personer med Barretts esofagus påverkas signifikant av behandling med syrahämmande mediciner eller antirefluxkirurgi.

1. Dyspepsi och gastroesofageal reflux – definitioner, förekomst, utredning och behandling

Vad är dyspepsi?

Dyspepsi är ett ord med ursprung i grekiskan och betyder ordagrant dålig (dys) matsmältning (pepsi), men ordet används som sammanfattande begrepp för symtom (uppkördhet efter måltid, tidig mättnadskänsla, smärta eller brännande känsla lokaliserad till epigastriet, dvs övre maggropen (för ordförklaring se Kapitel 10), som antas ha sitt ursprung i magsäcken eller tolvfingertarmen. Dyspepsi kallas organisk när den kan hänföras till påvisbara sjukdomar, t ex magsår eller cancer, men om man trots utredning inte kan förklara besvären av några påvisbara organförändringar, kallar man tillståndet funktionell dyspepsi. Symtomen ska inte vara tillfälliga utan de ska ha funnits under de senaste tre månaderna och debuterat för minst sex månader sedan. Halsbränna och sura uppstötningar ingår inte längre i begreppet dyspepsi utan anses vara symtom på gastroesofageal refluxsjukdom, vilket enligt de nya Rom-kriterierna är en separat diagnos [1].

Uppkomsten av dessa symtom, och deras samband med påvisbara förändringar i mag-tarmkanalen, har varit föremål för många olika hypoteser [2], och kunskapen på detta område utvidgas ständigt. Det var t ex först 1983 som två australiensiska forskare, Barry Marshall och Robin Warren, kunde rapportera att magsår kunde hänga samman med infektion i magsäckens slemhinna av en bakterie som senare fått namnet *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Denna teori bekräftades under 1990-talet sedan man i kliniska undersökningar visat att borttagande av bakterieinfektionen medförde att magsår snabbt läkte och att besvären försvann. År 2005 tilldelades Marshall och Warren Nobelpriset i fysiologi eller medicin för sin upptäckt.

SBU har behandlat området dyspepsi i två tidigare rapporter [2,3]. De vanligaste formerna av dyspepsi sammanfattas i Faktaruta 1.1, där även Barretts esofagus beskrivs, eftersom detta tillstånd har samband med gastroesofageal refluxsjukdom.

Epidemiologiska aspekter

Med utgångspunkt enbart från patientens symtom är det ofta inte möjligt att med någon säkerhet avgöra vilket av de olika sjukdomstillstånden som föreligger. Ingående undersökningar behövs för att avgöra bakomliggande orsak till magbesvären. Större befolkningsundersökningar som gäller väl diagnostiserad dyspepsi blir därmed mycket resurskrävande och förklarar varför sådana epidemiologiska data sällan förekommer. I olika undersökningar har utredning av dyspepsi drivits olika långt, vilket leder till en varierande sammansättning av olika former av dyspepsi.

Den subjektiva upplevelsen av en kroppslig signal, såsom värk och illamående, varierar också i hög grad mellan olika personer. Det har gjorts försök att definiera någon form av tröskelvärde i form av symtom som *besvärar*, symtom som *varat längre än en viss tid* eller symtom som *påverkar livsföringen*.

Trots flertalet metodproblem är tillgängliga data om dyspepsi i olika populationer förvånansvärt samstämmiga. En noggrann studie med hög svarsfrekvens angav prevalensen för dyspepsi till 32 procent under en tid mer än tre månader [4]. För personer med refluxsymtom uppgick prevalensen till 17 procent. I tidigare svenska undersökningar redovisades att prevalensen av dyspepsi under en tremånadersperiod var 19 procent och ”någon gång” förekommit 37 procent [5,6].

I en enkät omfattande fler än 5 000 personer genomförd i de nordiska länderna år 1996 avseende besvär från övre mag-tarmkanalen befanns 24 procent vara drabbade under en tremånadersperiod [7].

Faktaruta 1.1

Dyspepsi

Samlingsbegrepp för besvär som antas utgå från magsäck eller tolvfingertarm. De symtom som ingår i begreppet dyspepsi är smärta eller brännande känsla lokaliserad till epigastriet, postprandiell uppkördhet och tidig mättnadskänsla.

Outredd dyspepsi

Avser dyspepsi hos patienter (eller t ex personer som svarat på symptomfrågeformulär) som inte genomgått några diagnostiska undersökningar.

Organisk dyspepsi

Avser symtom hos patienter där man vid undersökning hittat en organisk sjukdom som förklaring till symtomen. Vanligast är sår i magsäcken eller i tolvfingertarmen, matstrupsinflammation med atypisk symtomlokalisering till epigastriet, och cancer. I klinisk praxis avses med undersökning vanligen endast gastroskopi och tillämpliga klinisk kemiska laboratorieundersökningar.

Funktionell dyspepsi

Dyspeptiska besvär som efter undersökning inte visats ha organisk orsak.

Refluxbesvär

Symtom som antas bero på att syra eller annat innehåll i magsäcken kommer upp i matstrupen. De symtom som ingår är halsbränna, sura uppstötningar och brännande smärta bakom bröstbenet ofta utgående från epigastriet.

Outredda refluxbesvär

Omfattar patienter med refluxbesvär som inte genomgått några diagnostiska undersökningar.

Gastroesofagal refluxsjukdom

Diagnostiskt begrepp som omfattar patienter med såväl organiskt påvisbar refluxsjukdom (erosiv esofagit) som de utan organiskt påvisbara förändringar (endoskopinegativ refluxsjukdom).

Funktionell halsbränna

Halsbränna utan påvisbar relation till gastroesofageal reflux (normala fynd vid gastroskopi och pH-mätning samt utebliven effekt av syrahämmande läkemedel).

Barretts esofagus

Omvandling av slemhinnan i matstrupen från skivepitel till körtelepitel med intestinal metaplasi. Anses bero på kronisk gastroesofageal reflux och förknippad med en ökad risk för utveckling av cancer.

Utredning

Anamnesen är en självklar och viktig utgångspunkt för utredning av dyspepsi och gastroesofageal reflux. Patientens uppgifter om symtom och symtomens varaktighet, liksom förloppet av besvären, är viktiga faktorer för val av fortsatt utredning och behandling. Diagnosen vid både funktionell dyspepsi och gastroesofageal refluxsjukdom utan inflammation i matstrupen bygger på patientens beskrivning av sina besvär samt att man vid den fortsatta utredningen inte har kunnat finna någon annan orsak till besvären.

Alarmsymtom i form av viktnedgång, svart avföring, blodig kräkning och svårigheter att svälja föranleder prioriterade undersökningar. Detta gäller även nydebuterade besvär hos personer äldre än 50 år. Dessa personer bör utredas utan dröjsmål.

Med gastroskopi kan diagnos för magsår, inflammation i matstrupen och cancer fastställas med hög säkerhet. Vävnadsprov kan tas för att fastställa t ex diagnosen cancer och även vävnadsprov för odling av *H. pylori*.

Med ultraljud kan diagnos ställas för sjukdomar i gallvägar och bukspottkörtel.

Mätning av pH (mått på en lösningens surhetsgrad) i matstrupen betraktades efter introduktionen som "gold standard" för fastställande av refluxsjukdom. Det har senare visat sig att det finns en stor grupp patienter med refluxbesvär och avsaknad av esofagit som har normal pH-mätning enligt gängse definition och samtidigt besvär av episoder av magsyra i matstrupen. Detta gör att det inte går att dra en absolut gräns vid pH-mätning mellan vad som är friskt eller sjukt. I klinisk verksamhet måste istället pH-mätning användas tillsammans med fynd vid en gastroskopi och symtombild när diagnosen gastroesofageal refluxsjukdom (GERD) ska ställas.

Diagnostik av *H. pylori* kan idag göras på flera sätt från enkla test med blodprov (helblod) på öppenvårdsmottagning till histologisk diagnostik på biopsimaterial från magsäcken. Man delar vanligen upp dessa test i

två grupper, direkta som kräver diagnostik med gastroskopi (CLO-test, odling, histologi) och indirekta som bygger på icke-invasiv teknik, t ex urea-utandningstest, test för påvisande av antikroppar i blodet samt avföringstest baserade på monoklonala antikroppar.

Farmakologisk behandling av dyspepsi och gastroesofageal reflux

Tyngdpunkten i läkemedelsbehandlingen vid dessa sjukdomar är riktad mot syraproduktionen i slemhinnan i magsäcken (se förteckning över läkemedel, Bilaga 5, www.sbu.se/dyspepsireflux). Histamin-2-receptor-antagonister (H2RA) ("H2-blockerare") blockerar frisättning av saltsyra från de syraproducerande cellerna i magsäckens slemhinna. Med protonpumpshämmare (PPI) förhindras bildandet av saltsyra i dessa celler.

Vid gastroesofageal refluxsjukdom är syrahämmande behandling dominerande, men man kan mot mildare besvär även använda läkemedel såsom alginsyra och antacida.

För behandling av ulcus duodeni (magsår i tolvfingertarmen) inriktar man sin behandling enbart mot magsårsbakterien *H. pylori* med en kombination av protonpumpshämmare och två antibiotika under en vecka. Vid behandling av magsår i magsäcken (ulcus ventrikuli) ges samma behandling vid påvisad magsårsbakterie, men dessutom utsträcker man behandlingen med syrahämmare tills dess att man med gastroskopi har konstaterat att såret är läkt och provtagning konstaterat att såret varit godartat. Detta för att säkert utesluta att en cancer inte är orsak till såret.

Flera olika principer för läkemedelsbehandling har prövats för att erhålla lindring av symtomen vid funktionell dyspepsi, men utan övertygande framgång. Förutom syrahämmande medel har även prövats prokinetika som påverkar muskelfunktionen i mag-tarmkanalen, och antikolinergika dvs läkemedel som blockerar effekten av signalsubstansen acetylkolin.

Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling mot magsår var länge främst inriktad på att minska produktionen av magsaft med dess saltsyra innehåll (gastrektomi). Senare inriktades kirurgin på att skära av vagusnerven som reglerar saltsyraproduktionen i magsäcken (vagotomi, senare selektiv vagotomi). Efter upptäckten av magsårsbakterien *H. pylori* finns det ingen indikation för kirurgi riktad mot okomplicerad magsårssjukdom, den ska endast behandlas med läkemedel riktade mot *H. pylori*. Komplikationer till magsår i form av brustet och blödande magsår är emellertid fortfarande en frekvent realitet som drabbar cirka 45–60 per 100 000 individer och år i vårt land med en kvarstående hög dödlighet. I dessa situationer har kirurgi fortfarande en roll, men nu endast för att avhjälpa den akuta situationen med ett brustet magsår (5–10 per 100 000 invånare/år) samt tidvis men alltmer sällan för att stoppa blödning när annan akut behandling mot blödande magsår misslyckats.

Kirurgi mot besvär vid gastroesofageal refluxsjukdom fick ett uppsving i vårt land under 1980-talet, men med tillkomsten av allt effektivare mediciner har antalet operationer minskat. För de patienter som mår bra på medicinsk behandling är kirurgi idag mer sällan indicerat men för patienter med besvär av att vätska kommer upp i halsen när de böjer sig framåt, vilket t ex kan drabba golvläggare och vissa andra yrkesutövare, kan kirurgi komma ifråga. Det finns ett antal olika operationsmetoder, men alla går enkelt uttryckt ut på att man viker den översta delen av magsäcken, i större eller mindre grad beroende på metod, runt nedre delen av matstrupen. Denna så kallade fundoplikation leder till att refluxen minskar eller återställs till normala nivåer.

Ekonomiska aspekter på dyspepsi

Dyspeptiska besvär är vanligt förekommande i befolkningen. Även om en stor del av drabbade individer inte söker sjukvård för sina besvär utgör dyspepsi orsaken till cirka 3 procent av läkarbesöken på vårdcentraler [8].

Förutom mänskligt lidande medför dyspepsi betydande samhällskostnader. Enligt beräkningar för år 1997 skattades samhällskostnaden för dyspepsi (inklusive gastroesofageala reflux) till mellan 3,4 [8] och

3,7 miljarder kronor [2], varav ungefär hälften avsåg produktionsförluster till följd av sjukfrånvaro och förtidspensioneringar. Kostnader för läkemedel mot dyspepsi motsvarade cirka en tredjedel av de totala samhällskostnaderna för dessa diagnoser. Under 2000-talet har emellertid den samlade läkemedelskostnaden inom detta område minskat med nästan 35 procent pga ökad priskonkurrens. Den totala förskrivningen av läkemedel mätt i definierade dagliga dygnsdoser (DDD) har emellertid under samma period ökat med omkring 28 procent (se Kapitel 8).

Referenser

1. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1466-79.
2. SBU. Ont i magen – metoder för diagnos och behandling av dyspepsi. Stockholm; Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). 2000; SBU-rapport nr 150.
3. SBU. Gastroskopi – vid utredning av ont i magen. Stockholm; Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). 1990; SBU-rapport nr 104.
4. Agréus L, Svärdsudd K, Nyrén O, Tibblin G. The epidemiology of abdominal symptoms: prevalence and demographic characteristics in a Swedish adult population. A report from the Abdominal Symptom Study. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:102-9.
5. Tibblin G. Ulcusfrekvensen bland 50-åriga män. *Läkartidningen* 1966;63: 4825-6.
6. Tibblin G. Introduction to the epidemiology of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1985;20(Suppl 109):29-33.
7. Haycox A, Einarson T, Eggleston A. The health economic impact of upper gastrointestinal symptoms in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;231: 38-47.
8. Agréus L, Borgquist L. The cost of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease in Sweden. *Pharmacoeconomics* 2002; 20:347-55.

2. Metodik för den systematiska litteraturgenomgången

Projektgruppens uppdrag, syften och avgränsningar

Den föregående rapporten ”Ont i magen – metoder för diagnos och behandling av dyspepsi”, utvärderade det medicinska kunskapsläget angående valda delar av handläggningen av funktionell dyspepsi, magsår, gastroesofageal refluxsjukdom (GERD), antiinflammatoriska läkemedels (NSAID) betydelse för dyspepsi, samt *H. pylori* (förekomst, utredning, behandling) och risker för magsäckscancer [1].

Denna rapport är starkt avgränsad jämfört med tidigare rapporter bl a som en konsekvens av kortare projekttid. Projektgruppen har valt ut några frågeställningar (se Bilaga A) som bedömts väsentliga för främst den behandlande läkaren i primärvården utifrån ett kliniskt perspektiv inom områdena outredd dyspepsi, funktionell dyspepsi, *H. pylori*, ulcus-sjukdom, gastroesofageal refluxsjukdom (GERD) och Barretts esofagus. Rapporten gör därmed inte anspråk på att lämna en fullständig redovisning av alla aspekter på handläggning och behandling av patienter med dyspepsi. Exempelvis har användning av och komplikationer till NSAID varit föremål för betydande intresse under senare år i bl a Socialstyrelsens respektive Läkemedelsverkets regi, varför det har utelämnats i denna rapport.

Även om det under de senaste åren har publicerats ett antal studier inom dyspepsiområdet, liksom systematiska litteraturgranskningar av dessa, föreligger det i klinisk praxis fortfarande osäkerhet avseende optimal handläggning av patienter med outredd dyspepsi, och många svåra frågeställningar och avvägningar möter den behandlande läkaren. Rädsla för att missa en bakomliggande cancer vid handläggning utan gastroskopi, liksom om, och i så fall när och hur, man ska använda sig av *H. pylori*-diagnostik är exempel på kliniska problem. En kritisk granskning av

underlaget för användande av åldersgräns respektive alarmsymtom i prioriteringen av patienter för gastroskopi är angelägen, liksom att åter belysa vilka risker för oupptäckt tumör som föreligger i olika situationer. För kroniska sjukdomar som GERD, måste behandlande läkare förutom att försöka lösa patientens omedelbara problem, även ta ställning till en behandlingsstrategi som kan sträcka sig över decennier. Cancer i nedre delen av matstrupen och i övergången till magsäcken är en av de snabbast växande cancerformerna i vårt land och orsaken tillskrivs vanligen GERD och i synnerhet vad som benämns Barretts esofagus. Detta har givit upphov till en verksamhet i form av regelbundna gastroskopi-kontroller, men värdet av dessa kontroller är omstritt.

Litteraturgranskning

SBU:s uppdrag är att fastställa kunskapsläget för studerade områden baserat på systematisk granskning av publicerade vetenskapliga studier. Det är däremot inte SBU:s uppdrag, och därmed inte heller projektgruppens uppdrag, att föreslå rekommendationer eller att utfärda riktlinjer angående handläggning av patienter med olika sjukdomar.

Litteraturgranskningen är det viktigaste hjälpmedlet när SBU sammanfattar kunskapsläget. De kvalitetskrav som kan tillgodoses av publicerade studier är avgörande för möjligheterna att dra slutsatser. All litteratursökning genomförs med utgångspunkt från ett antal avgränsade frågeställningar, vilka till viss del specificeras redan i en projektplan. Frågeställningarna leder fram till preciseringar av litteratursökningen t ex typ av sjukdom, typ av intervention och typ av kontroll, åldersgrupper, män och/eller kvinnor, men också andra preciseringar eller avgränsningar erfordras såsom språk för publicerade studier, tidsintervall, typ av studier m m. Detta leder fram till den systematiska litteraturgranskning som är arbetsredskap för SBU:s projektgrupper.

Sökmetodik och sökperioder

Sökning av litteratur har skett i elektroniska databaser, i referenslistor och genom att utnyttja projektgruppens kunskaper om publikationer. Vid sökning av litteratur har ett antal avgränsningar gjorts vilka framgår

av det inledande avsnittet för respektive kapitel (Se Bilaga 2, www.sbu.se/dyspepsireflux). För de områden som studerades i den föregående rapporten har studier publicerade från januari 1999 medtagits, medan för övriga inte tidigare inkluderade områden gäller 1980, eller för Barrets esofagus 1966, som bortre gräns. Litteratursökningarna har begränsats till fullständigt redovisade studier med engelsk text publicerade i vetenskapliga tidskrifter och tillgängliga i Medline. Rimligheten i denna avgränsning av litteratursökningen har stöd i en omfattande analys av värdet av att söka efter studier för systematisk litteraturgranskning [2]. Därtill kommer systematiska litteraturgranskningar i form av så kallade HTA-rapporter (engelska, Health Technology Assessment), vilka ofta har en annan publiceringsform redovisad i Medline.

För områdena funktionell dyspepsi, *H. pylori* och ulcussjukdomen har sökningen i första hand gällt HTA-rapporter med kompletterande sökning av randomiserade kontrollerade undersökningar (RCT) efter inklusionsdatum i respektive HTA-rapport om det förstnämnda inte bedömts vara tillräckligt.

Sökningen av publicerade studier avsåg följande databaser och sökperioder, med exkludering av "letters" och "editorials":

Cancerrisk vid dyspeptiska besvär

PubMed 1990–2005 (Oktober)

Dyspepsi, systematiska översikter

PubMed 1999–2005 (Oktober)

Cochrane Library 2005 (Oktober)

Dyspepsi, övriga studier

PubMed 1999–2005 (Oktober)

GERD och Esofagit, systematiska översikter

PubMed 1999–2005 (Oktober)

Cochrane Library 2005 (Oktober)

GERD och Esofagit, övriga studier

PubMed 1966–2005 (Oktober)

SciSearch 1994–2005 (Oktober)

Barretts esofagus, systematiska översikter och övriga studier

PubMed 1970–2005 (Oktober)

Cochrane Library 2005 (Oktober)

Ulcus, H. pylori-eradikering

PubMed 1999–2005 (Oktober)

Cochrane Library 1999–2005 (Oktober)

Studier med hälsoekonomiskt perspektiv

Som ovan med tillägg ”Costs- and cost analysis”.

Referenslistor från beställda arbeten har i vissa fall identifierat andra studier vilka har kompletterat litteratursökningen. Om arbeten med samma grundmaterial har publicerats flera gånger har grundpublikationen valts för analys. En specificering av använda sökstrategier och utfallet av dessa anges under respektive granskat område (se respektive kapitel och Bilaga 2, www.sbu.se/dyspepsireflux).

Sökning av litteratur har genomförts interaktivt av arbetsgrupper inom projektet tillsammans med en informatiker. Erhållna referenslistor från databaser granskades av två eller tre projektmedlemmar för respektive område, och artiklar som någon ansåg relevant beställdes i fulltext.

Metodologiska aspekter för inklusion av studier

För att besvara frågeställningar om effekter av olika interventioner anses den teknik som kallas randomiserade, kontrollerade försök (Randomised Controlled Trials, RCT) ge de säkraste svaren. Patienterna har alla samma sjukdom, de väljs ut enligt samma kriterier och de fördelas slumpmässigt till behandlings- och kontrollgrupp, den senare behandlad med placebo. Patienterna ska ha gett sitt tillstånd till att ingå i en vetenskaplig undersökning. Eftersom ett visst antal av patienterna med placebobehandling alltid reagerar positivt är det den marginella skillnaden

mellan grupperna som räknas, inte enbart om den aktivt behandlade gruppen blivit förbättrad. Helst ska vare sig patient eller läkare känna till vilken av grupperna som patienten tillhör (så kallad dubbelblind studie). Avsikten med detta förfaringsätt är att båda grupperna ska vara jämförbara utom vad gäller själva behandlingen. Beroende på vilken sjukdom, behandling eller patientgrupp det är fråga om kan de stränga reglerna för RCT vara svåra att genomföra. Det är ett krav att det av en publicerad RCT framgår hur patienter har diagnostiserats och randomiserats samt hur man har kontrollerat att studien förblev blind.

Före genomförandet av RCT ska man vara överens om vilka ”händelser” eller utvärderingsparametrar (endpoints) som behandlingen förväntas påverka. Dessa händelser, som ska registreras för både behandlings- och kontrollgrupp, kan vara otvetydiga händelser (t ex dödsfall, insjuknande enligt viss definition) eller något mer osäkra händelser (t ex patientens upplevelse av livskvalitet).

Det är särskilt viktigt för studier rörande behandling av patienter med magbesvär, att de diagnostiska kriterier som används både i fråga om urval av patienter och för registrering av händelser (endpoints) är väl definierade. Flera olika diagnoser kan nämligen dölja sig bakom liknande subjektiva magbesvär. Osäkerhet om hur en studie har ”blindats”, vilka urvalsprinciper som har gällt, definition av diagnosen liksom oklara definitioner om händelser (endpoints) får till konsekvens att studien i fråga inte beaktas vid litteraturgranskningen.

Det är vidare viktigt att studien baseras på tillräckligt många patienter i respektive behandlingsform (”behandlingsarm”). Detta är ett krav för att kunna dra säkra slutsatser av studiens resultat. Större bortfall medför att randomiseringseffekten försvinner.

Med hjälp av systematisk litteraturgranskning, ofta sammanfattad i en metaanalys av resultat av inkluderade publicerade vetenskapliga artiklar, försöker man öka bedömningsunderlagets storlek genom att slå ihop och sammanväga resultat från olika studier. En förutsättning för denna sammanvägning är att de ingående studierna är metodologiskt jämförbara. Genom tillämpning av metaanalys ökar chansen att få fram säkra sam-

band eller effekter av behandling på sällsynta händelser. Om studier med negativa resultat, dvs ingen behandlingseffekt, inte publiceras i lika hög grad som studier med positiva resultat (publication bias), finns en risk att metaanalysen överskattar behandlingseffekterna. Det finns därför anledning att även tolka resultat av systematiska litteraturgranskningar inklusive metaanalyser med viss försiktighet.

Föreliggande systematiska litteraturgranskning har i första hand fokuserat på publicerade systematiska litteratursammanställningar. Där sådana inte förekommit har randomiserade kontrollerade studier inkluderats. Efter avslutad sökperiod har nya studier inkluderats endast om dessa påverkat slutsatserna.

Beslutsanalys

En beslutsanalys har diskuterats i projektgruppen och beslutsträd har tagits fram för att analysera de mest kostnadseffektiva strategierna för handläggning av personer med outhärdad dyspepsi i primärvården. Antalet variabler utan verifierbara data blev till slut så stort att projektgruppen bestämde att inte slutföra beslutsanalysen, då denna uppfattades som mycket osäker och i skarp kontrast till projektgruppens övriga arbete med att på säker grund ange evidens.

Bedömning av studiers kvalitet

Efter en preliminär granskning av studiens relevans för projektet använde arbetsgruppen strukturerade granskningsmallar, utprovade i projektets inledande skede, vid litteraturgranskningen. Empiriska, randomiserade kontrollerade studier, liksom systematiska översikter, har bedömts av två eller tre medlemmar i respektive delgrupp av projektgruppen med avseende främst på extern validitet, intern validitet samt precision (se Bilaga 3). Kvalitetsbedömning har tillämpats förlöpande vid litteraturgranskningen. I händelse av olika uppfattningar om bedömda studiers kvalitet (som bevisvärde) har studien tagits upp till gemensam diskussion i projektgruppen. Vid bestämning av evidens-

styrka baserad på systematiska litteratursammanställningar har hänsyn tagits till förekomst av publikationsbias visad i form av så kallad "funnel plot". Detta har i förekommande fall medfört reducerad evidensstyrka.

Slutsatserna för varje kapitel har baserats på de studier som enligt tillämpad granskningsmall (se Bilaga 3, www.sbu.se/dyspepsireflux) har medelhögt eller högt bevisvärde, vilka har sammanfattats till en evidensgradering.

Hälsoekonomiska studier har granskats dels mot bakgrund av om studierna var empiriska eller modellstudier, dels med avseende på en granskad studies relevans för svensk sjukvård, utformning av känslighetsanalys, samt eventuell jävssituation ("conflict of interest") (se Bilaga 3). Det är exempelvis väsentligt att det föreligger en rimlig överensstämmelse mellan relativpriser i granskade studier med motsvarande i svensk sjukvård. Av denna orsak har alla ekonomiska modellstudier baserade på sjukvårdsorganisationer och priser avseende förhållanden i USA exkluderats. Hälsoekonomiska studier har således granskats från delvis andra grunder än de kliniska studierna (se Bilaga 3, www.sbu.se/dyspepsireflux).

Bevisvärde och evidensgradering

Bevisvärdet avser en studies vetenskapliga kvalitet och studiens förmåga att besvara en viss frågeställning på ett tillförlitligt vis. En sammanfattning av principerna för bedömning av studiers bevisvärde kan göras enligt följande:

Högt bevisvärde motsvaras av en RCT som bedömts ha tydlig extern validitet, god intern validitet, samt ha tillräcklig studiestorlek (hög precision) enligt använd granskningsmall (se Bilaga 3, www.sbu.se/dyspepsireflux).

Medelhögt bevisvärde avser en RCT som i något avseende inte uppfyller kraven för att motsvara ett högt bevisvärde.

Lågt bevisvärde avser en RCT som i flera avseenden t ex stort bortfall, tveksamhet om försöks- och kontrollgrupp var jämförbara, undersökaren inte var blindad för utfallet eller oberoende, liten studie.

Före bevisvärderingen av respektive studie bedömdes studiens relevans för svensk sjukvård. Detta var inte minst av avgörande betydelse för studier med ekonomisk inriktning, då studier genomförda i andra organisationsformer och med andra relativpriser än de för svensk sjukvård gällande kan vara svåra att tillämpa i vårt land.

SBU:s uppdrag är att för varje frågeställning ta fram bästa tillgängliga vetenskapliga underlag. Då det finns många områden som är otillräckligt studerade eller studerade med bristfällig teknik påverkar detta kvaliteten på det underliggande materialet för de olika frågeställningarna. Detta återspeglar den slutgiltiga värderingen i och med att projektgruppen har tillämpat de regler för evidensgradering med utgångspunkt från granskade och inkluderade studiers bevisvärden som definierats av SBU avseende behandlingsstudier (se Faktaruta 2.1).

Faktaruta 2.1 Bevisvärde och evidensstyrka.

Beisvärdet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan uttrycker det sammanlagda vetenskapliga underlaget för en slutsats, dvs hur många högkvalitativa studier som stöder slutsatsen.

Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag

En slutsats med Evidensstyrka 1 stöds av en god systematisk litteraturöversikt med metaanalys eller minst två studier med högt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag

En slutsats med Evidensstyrka 2 stöds av en systematisk litteraturöversikt med metaanalys som i något avseende inte uppfyller kraven för god systematisk översikt eller av minst en studie med högt bevisvärde och två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag

En slutsats med Evidensstyrka 3 stöds av en systematisk litteraturöversikt med metaanalys som i flera avseenden inte uppfyller kraven för god systematisk översikt eller av minst två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan det vetenskapliga underlaget anses som otillräckligt eller motsägande.

Otillräckligt vetenskapligt underlag

När det saknas studier som uppfyller kraven på bevisvärde, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt för att dra slutsatser.

Motsägande vetenskapligt underlag

När det finns olika studier som har samma bevisvärde men vilkas resultat går isär, anges det vetenskapliga underlaget som motsägande och inga slutsatser kan dras.

Referenser

1. SBU. Ont i magen – metoder för diagnos och behandling av dyspepsi. Stockholm; Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). 2000; SBU-rapport nr 150.

2. Egger M, Juni P, Bartlett C, Holenstein F, Sterne J. How important are comprehensive literature searches and the assessment of trial quality in systematic reviews? Empirical study. *Health Technol Assess* 2003;7:1-76.

Bilaga A Metodik

Frågeställningar

Handläggning av outhärliga refluxsymtom och outhärlig dyspepsi

1. Har de idag mest använda preparatgrupperna för symptomatisk behandling av refluxsymtom någon effekt på symptomen, och finns det i så fall någon skillnad mellan preparatgrupperna?
2. Finns hos patienter med outhärliga refluxsymtom några skillnader i symptom eller patienttillfredsställelse mellan kontinuerlig syrahämmande behandling respektive behandling med lägsta dos (intermittent eller kontinuerligt) som behövs för att hantera symptomen?
3. Hos patienter yngre än 50 år som söker i primärvården pga dyspeptiska besvär går det att påvisa några skillnader i symptomgrad mellan empirisk handläggning med syrahämning, jämfört med gastroskopi-baserad handläggning?
4. Hos patienter yngre än 50 år som söker i primärvården pga dyspeptiska besvär finns skillnader i symptom vid handläggning med *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-diagnostik och -behandling vid påvisad infektion ("test-and-treat"), jämfört med gastroskopibaserad handläggning?
5. Hos patienter som söker för dyspeptiska symptom i primärvården vilket är underlaget för att man på basen av ålder och "alarmsymtom" kan förutsäga en ökad risk för bakomliggande cancersjukdom?

Funktionell dyspepsi

1. Bland patienter med funktionell dyspepsi har behandling med syrahämmande medel en bättre symptomlindrande effekt än placebo?

2. Bland patienter med funktionell dyspepsi har behandling med motorikstimulerande medel en bättre symtomlindrande effekt än placebo?
3. Bland patienter med funktionell dyspepsi har behandling av samtidig infektion med *H. pylori* en bättre symtomlindrande effekt än placebo?

Helicobacter pylori

1. Ökar eradikeringsfrekvensen vid ökad syrahämning i trippelterapi mot *H. pylori*?
2. Skiljer sig eradikeringsfrekvensen av *H. pylori* vid ekvipotenta doser av protonpumpshämmare (PPI) i trippelbehandling om behandlingen utsträcks från en till två veckor?

Behandling av *Helicobacter pylori* vid ulcussjukdom

1. Ger behandling mot *H. pylori*, jämfört med enbart syrahämmande terapi, bättre effekt avseende sårläkning vid ulcus duodeni?
2. Ger behandling mot *H. pylori*, jämfört med enbart syrahämmande terapi, bättre effekt avseende sårläkning vid ulcus ventrikuli?
3. Ger behandling mot *H. pylori* vid ulcus duodeni minskad risk att återinsjukna i ulcus?
4. Ger behandling mot *H. pylori* vid ulcus ventrikuli minskad risk att återinsjukna i ulcus?
5. Kan behandling av *H. pylori* efter episod av blödande ulcus minska risken att på nytt insjukna i ulcusblödning?

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

1. Ger råd om livsstilsförändringar förväntade effekter?
2. Vilken är den bästa medicinska behandlingsstrategin?
3. Finns indikation för livslång syrahämning oavsett ålder?
4. Ska man kontrollera utläkning av esofagit?

Barretts esofagus

1. Hur stor är prevalensen Barretts esofagus?
2. Hur stor är risken att utveckla adenocarcinom i esofagus hos individer med Barretts esofagus?
3. Finns kliniskt användbara riskfaktorer för adenocarcinom i esofagus hos individer med Barretts esofagus?
4. Vad är värdet av systematiska endoskopiska undersökningar av personer med refluxsymtom (= screening) för att finna individer med Barretts esofagus?
5. Vad är värdet av återkommande endoskopiska kontroller (= surveillance) av individer med Barretts esofagus?
6. Kan behandling mot gastroesofageal reflux av individer med Barretts esofagus påverka risken för cancer?

Ekonomiska aspekter

Kostnadseffektivitet avseende utredning eller behandling enligt ovanstående frågeställningar (där tillämpligt).

3. Handläggning av outredda refluxsymtom och outredd dyspepsi

Slutsatser

- Vid empirisk behandling av refluxsymtom har protonpumpshämmare (PPI) bättre effekt än antacida/alginateer och histamin-2-receptorantagonister (H2RA) (Evidensstyrka 1).
- En betydande andel av de patienter som behandlas empiriskt för outredda refluxsymtom är nöjda med ”vid behovsmedicinering” med PPI eller med kontinuerlig behandling med H2RA (Evidensstyrka 3).
- Bland patienter med outredd dyspepsi skiljer sig inte empirisk handläggning med syrahämmande läkemedel från gastroskopibaserad handläggning vad gäller effekt på symtom (Evidensstyrka 3).
- Handläggning av patienter med outredd dyspepsi med diagnostik av *Helicobacter pylori* och eradikering vid påvisad infektion, skiljer sig inte från handläggning med gastroskopi och riktad behandling baserat på fynd, vad gäller effekter på symtom (Evidensstyrka 2).
- Hög ålder och förekomst av alarmsymtom vid dyspepsi innebär en ökad risk för bakomliggande malignitet (Evidensstyrka 3). En betydande andel av patienter med elakartad tumör saknar dock alarmsymtom vid första konsultationstillfället (Evidensstyrka 3).
- Vid outredd dyspepsi visar ekonomiska modellstudier baserade på systematiska litteraturöversikter att strategin ”test-and-treat” resulterar i färre gastroskopiundersökningar jämfört med ”scope-them-all”, och därmed sannolikt en mer kostnadseffektiv handläggning, men oklarhet råder om relevans för svensk sjukvård.

- Vid symtomatisk GERD saknas det vetenskapligt stöd för att patientens ”vid behovsbehandling” med protonpumpshämmare är mer kostnadseffektiv än kontinuerlig respektive episodisk behandling.

Bakgrund

Dyspepsi (smärta eller obehag i övre delen av buken) är ett symtomkomplex som i huvudsak bedöms härröra från magsäck eller tolvfingertarm. Nomenklaturen kring dyspeptiska symtom är komplex, men viktig och ibland avgörande för tolkningen av vetenskapliga studier. Enligt de så kallade Rome-II-kriterierna definieras dyspepsi som ihållande eller återkommande smärta eller obehag som förläggs till övre delen av buken, och som inte lindras av tarmtömning eller är kopplad till tarmfunktionsstörning [1,2]. Med ”obehag” avses också ”fyllnadskänsla”, tidig mättnadskänsla, illamående eller uppkördhet. Om symtomen *dominerar* av tecken på gastroesofageal reflux (halsbränna/bröstbränna, sura uppstötningar) anses patienten inte ha dyspepsi. Det går dock bara att i viss mån skilja patienter med reflux från patienter med dyspepsi med hjälp av anamnesen, då symtomöverlappningen är betydande. Dyspepsi-definitionen är som synes mycket vid, och har ett lågt informationsvärde vad gäller bakomliggande mekanismer. Om en utredning inte ger någon ”organisk” förklaring (t ex bakomliggande ulcussjukdom), blir diagnosen ”funktionell dyspepsi”. Termen ”outredd dyspepsi” är därför en ren symtomdiagnos.

Patienter med outredd dyspepsi kan principiellt handläggas på två sätt. Antingen väljer man empirisk (erfarenhetsbaserad) handläggning, vilket i praktiken ofta innebär syrahämmande läkemedel, råd om kost, livsstil etc samt lugnande besked, eller också startar man en utredning och ordinerar en på basen av fynden riktad behandling. Utredningen inkluderar som regel en gastroskopi, och exempel på fynd som föranleder ”riktad behandling” är esofagit (matstrupsinflammation) eller magsår. Tillvägagångssättet är väletablerat inom rutinsjukvården. Gastroskopin används som regel som den referensmetod som ger ett ”facit” vad gäller bakomliggande åkomma även i vetenskapliga sammanhang. Strategin har dock på senare år kritiserats och omprövats, av flera skäl: vissa viktiga åkommor (exempelvis magsår) har ett kroniskt, recidiverande (återkommande)

förlopp, dvs en negativ gastroskopi vid ett visst tillfälle utesluter inte nödvändigtvis sjukdomen [3,4]. Problemet förstärks av att en omedelbar gastroskopi på många platser i vårt land inte är praktiskt genomförbar, och att behandlande läkare i väntan på undersökning ofta tvingas starta behandling innan gastroskopin har hunnit genomföras. Detta kan medföra att t ex ett magsår läker i avvaktan på undersökning och att diagnosen förblir oupptäckt. Det är också en relativt kostsam handläggning (en gastroskopi kostar i Sverige cirka 2 500 kronor), och den uppskattas inte av alla patienter.

Av dessa skäl har man letat efter alternativ till gastroskopibaserad handläggning. När det gäller isolerade *refluxsymtom* finns åtminstone hos yngre patienter en god korrelation mellan grad av syraexposition och symtom [5,6], och man har därför i ökande grad tenderat att sköta denna patientgrupp med hjälp av symtomstyrd syrahämmande behandling. När det gäller dominerande dyspeptiska besvär finns det ny kunskap om *H. pylori*-infektionens viktiga roll i patogenesen av magsårssjukdomen. Man har därför föreslagit användning av *H. pylori*-diagnostik för att identifiera patienter med hög respektive låg risk för bakomliggande magsårssjukdom [7].

Vid påvisande av *H. pylori*-smitta finns det två huvudstrategier: antingen att först genomföra ett test på patienten på förekomst av bakterien och direkt eradikera *H. pylori* utan föregående endoskopi ("test-and-treat"), eller att vid påvisad *H. pylori*-infektion genomföra en gastroskopi, och behandla enbart vid påvisad magsårssjukdom ("test-and-scope"). I det senare fallet avstår man således från att behandla *H. pylori*-infektionen om tecken på magsårssjukdom (aktuella eller tidigare) saknas. Förespråkarna för "test-and-treat" menar att *H. pylori* är en så stark riskfaktor för magsår [8] att infektionen som sådan bör behandlas. Man åberopar även en (ännu så länge obevisad) cancerprofylaktisk effekt. Ett annat sätt att uttrycka detta är att "test-and-treat" identifierar och behandlar en "riskfaktor" för ulcussjukdom, medan "test-and-scope" liksom strategin "scope-them-all" enbart behandlar bevisad manifest magsårssjukdom. Huvudargumentet för "test-and-scope" är att en klar majoritet av de *H. pylori*-infekterade aldrig får några kliniska relevanta besvär av sin infektion, och att behandling på vida indikationer av denna mycket

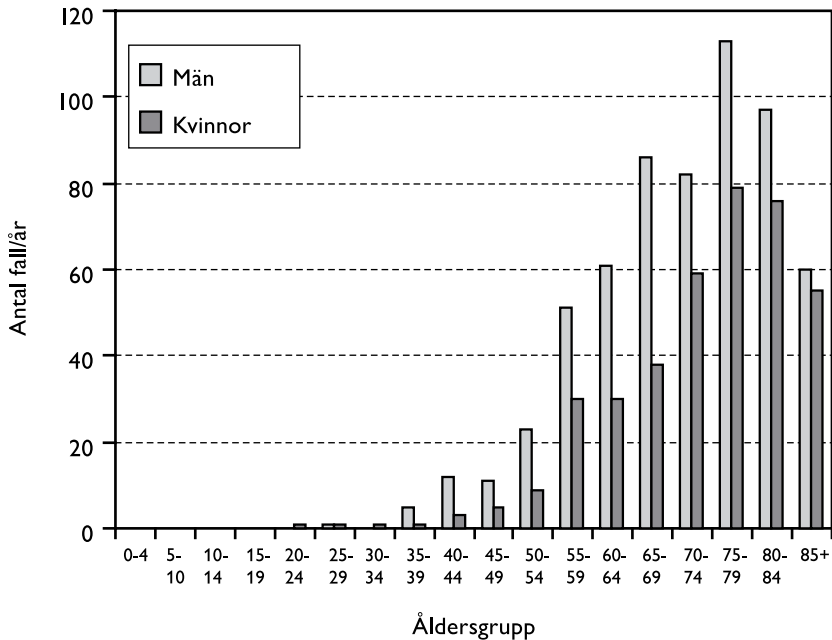
vanliga infektion troligen kommer att leda till utveckling av antibiotika-resistenta stammar. Detta har också visat sig vara fallet i både Sydeuropa och USA, där ”test-and-treat” redan är en accepterad strategi för handläggning av yngre patienter med dyspepsi.

H. pylori är en etablerad riskfaktor för cancer och man räknar med att 60–90 procent av all magsäckscancer orsakas av infektionen [9]. Problemet är att vi idag inte vet vilka av de infekterade som kommer att utveckla magsårssjukdom, atrofisk gastrit eller cancer. Magsäckscancer är emellertid hos yngre patienter en mycket ovanlig sjukdom. År 2003 rapporterades totalt 41 fall i Sverige hos patienter yngre än 50 år. Incidensen ökar sedan med stigande ålder, med start vid cirka 50 år (Figur 3.1). Antalet fall av magsäckscancer i landet var 990 stycken år 2003. Om var tredje person är *H. pylori*-infekterad [10,11] hamnar den absoluta risken i Sverige (beräknat på 9 miljoner invånare) för *H. pylori*-infekterade personer att få en ventrikelcancer runt 0,3 promille. Uttryckt på ett annat sätt: med ”test-and-treat”-strategin kommer 8–9 av 10 personer med *H. pylori*-infektion att behandlas ”i onödan” om syftet är att förebygga magsår, och 9 997 av 10 000 att behandlas ”i onödan” om syftet är att förebygga ventrikelcancer.

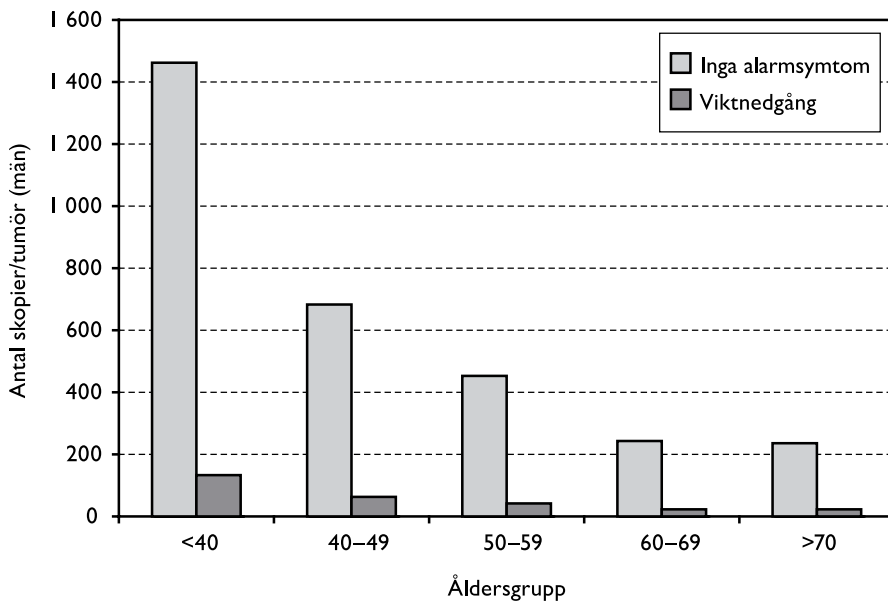
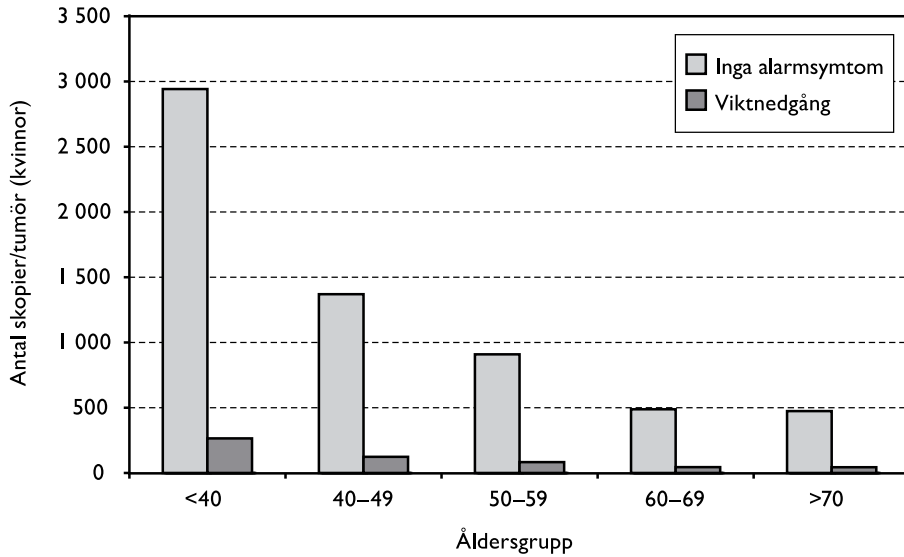
Könsskillnader

Det finns inget vetenskapligt stöd i litteraturen för att resultaten vid handläggning av outhärliga dyspeptiska symtom påverkas av patientens kön (studier saknas). Det finns ett undantag från denna princip, nämligen det faktum att incidensen av övre gastrointestinal cancer är högre hos män än hos kvinnor (se Figur 3.1). Detta får genomslag i en analys av utfallet av gastroskopi i stora dyspepsimaterial. Som visas i Figur 3.2 innebär detta att man vid strategin skopera samtliga (”scope-them-all”) får genomföra relativt fler gastroskopier för att hitta en tumör hos kvinnor än hos män. Även ulcussjukdomen är vanligare hos män, vilket ger ett analogt resultat vid denna frågeställning. Det prediktiva värdet av könsfaktorn är emellertid så lågt att man i klinisk praxis kan tillämpa samma riktlinjer för handläggning oavsett kön. Någon könsgruppering vad gäller våra frågeställningar har inte gjorts i de metaanalyser vi utgått ifrån i analysen av handlägningsrutiner, och någon separatanalys av

könsfaktorns betydelse finns inte heller i de artiklar som berör värdet av alarmsymtom. Vi bedömer därför att våra slutsatser med dessa reservationer gäller oavsett könstillhörighet.



Figur 3.1 Antal fall av magsäckscancer i Sverige år 2003, relaterat till ålder. Källa: Cancerregistret.



Figur 3.2 Antal gastrokopier som måste genomföras för att hitta ett fall av cancer i övre mag-tarmkanalen, hos patienter som söker för outhärdad dyspepsi med och utan alarmsymtom (här viktnedgång). Bilden bygger på resultat från en stor amerikansk endoskopisk databas [12,13].

Frågeställningar

Kliniskt relevanta frågeställningar som bedömts vara analyserbara genom systematisk litteratursökning har tagits fram. Gemensamt för frågeställningarna är att de hänför sig till ett oselekerat primärvårdsmaterial av patienter som söker för icke utredda refluxsymtom eller dyspeptiska symtom. Att även refluxsymtom inkluderats i analysen beror på att dessa patienter till varierande grad ingår i dyspepsimaterialen (se nedan). Ett sätt att hantera detta är att jämföra studier med mer renodlade refluxsymtom (outredda refluxbesvär) (Tabell 3.6) och de med dominerande dyspeptiska symtom (outredd dyspepsi) (Tabell 3.5). Följande fem frågeställningar har belysts:

1. Har de idag mest använda preparatgrupperna för symtomatisk behandling av refluxsymtom någon effekt på symtomen, och finns det i så fall någon skillnad mellan preparatgrupperna?

Motivering: Patienter med halsbränna som huvudsymtom handläggs ofta empiriskt. Det är därför av stort intresse att utvärdera effekten av de preparatgrupper som idag används (PPI, H2RA), jämfört med placebo. Det är också relevant att utvärdera eventuella skillnader mellan preparatgrupperna.

2. Finns hos patienter med outredda refluxsymtom några skillnader i symtom eller patienttillfredsställelse mellan kontinuerlig syra-hämmande behandling respektive behandling med lägsta dos (intermittent eller kontinuerligt) som behövs för att hantera symtomen?

Motivering: Det mesta av dokumentationen för långtidsbehandling med framför allt protonpumpshämmare baserar sig på studier inkluderande patienter med esofagit. En stor andel av patienterna handläggs idag utan endoskopi. I många vårdprogram rekommenderas en symtomstyrd behandling, dvs den lägsta dos som hanterar symtomen enligt patientens egen bedömning.

3. Hos patienter yngre än 50 år som söker i primärvården pga dyspeptiska besvär, går det att påvisa några skillnader i symtomgrad mellan empirisk handläggning med syrahämmande medicin, jämfört med endoskopibaserad handläggning?

Motivering: Empirisk behandling med syrahämmande läkemedel (PPI, H2RA) är en mycket vanlig initial strategi för handläggning av dyspeptiska symtom hos yngre patienter inom primärvården.

4. Hos patienter yngre än 50 år som söker i primärvården pga dyspeptiska besvär finns skillnader i symtom vid handläggning med helicobacterdiagnostik och direkt behandling vid eventuell infektion ("test-and-treat"), jämfört med gastrokopibaserad handläggning?

Motivering: I många länder (inom EU, USA) är det idag etablerat att testa och vid påvisande av bakterien direkt behandla *H. pylori*-infektion hos yngre patienter med oklara dyspeptiska besvär, utan föregående endoskopisk diagnostik.

5. Hos patienter som söker för dyspeptiska symtom i primärvården, vilket är underlaget för att man på basen av ålder och "alarmsymtom" kan förutsäga en ökad risk för bakomliggande cancersjukdom?

Motivering: Rädsla för att "missa" en bakomliggande cancer vid handläggning utan gastroskopi är ett stort kliniskt problem. En kritisk granskning av underlaget för användande av åldersgräns respektive alarmsymtom i prioriteringen av patienter för gastroskopi är angelägen.

Resultat

1. Har de idag mest använda preparatgrupperna för symtomatisk behandling av refluxsymtom någon effekt på symtomen, och finns det i så fall någon skillnad mellan preparatgrupperna?

- Såväl protonpumpshämmare (PPI) som histamin-2-receptorantagonister (H2RA) har en statistiskt säkerställd gynnsam effekt på symtomen hos patienter med symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom (GERD) (Evidensstyrka 1). PPI är signifikant bättre än H2RA både när det gäller det striktare kriteriet komplett elimination av symtom som det mindre strikta kriteriet symtomförbättring (Evidensstyrka 1).

Definition

Symtomatisk gastroesofageal reflux benämns tillståndet hos patienter som inte varit föremål för utredning men där symtombilden domineras av halsbränna/bröstbränna och sura uppstötningar, och där dessa symtom antas bero på en underliggande gastroesofageal refluxsjukdom (GERD). Detta är sannolikt den patientgrupp som oftast får så kallad empirisk (erfarenhetsbaserad, symtomstyrd) behandling, dvs i praktiken provbehandling med syrahämmande läkemedel. Symtomatisk GERD inkluderar såväl merparten av patienterna med erosiv refluxesofagit som merparten med endoskopinegativ refluxsjukdom (ENRD) (se Kapitel 6). Därutöver omfattar symtomatisk GERD en icke definierad andel patienter med halsbränna eller sura uppstötningar som inte motsvaras av någon påvisbar sjukligt ökad gastroesofageal reflux. Symtomatisk GERD har undersökts i ett relativt stort antal studier avseende den symtomlindrande effekten av syrahämmande eller motorikstimulerande läkemedel. Flertalet av dessa studier har initierats av läkemedelsindustrin och bygger på kontinuerlig behandling med respektive preparat (jämför nästa avsnitt).

Behandling

Så kallad empirisk behandling av symtomatisk GERD analyserades i en Cochrane-översikt som inkluderade sammanlagt 17 studier med 41 behandlingsalternativ [14]. Åtta studier avsåg effekter av PPI (två studier jämförde PPI med placebo under 8 respektive 2 veckor [15,16]; fem studier jämförde PPI med H2RA under 2 eller 4 veckor [17–21]; och

två studier jämförde PPI med ett motorikstimulerande medel (cisaprid) under 4 respektive 8 veckor [15,22]). Därutöver analyserades i åtta studier behandling med H2RA (sju studier jämförde H2RA med placebo under 2, 6, 8 eller 12 veckor [23–29] och en studie jämförde H2RA med ett motorikstimulerande medel, metoklopramid, under 8 veckor [24]). Det motorikstimulerande medlet cisaprid jämfördes med placebo i två studier över 4 respektive 8 veckor [15,30] och metoklopramid jämfördes med placebo i två studier över 8 veckor [24,31].

Trots att studierna egentligen avsåg symtomatisk GERD användes resultatet av gastroskopi för att exkludera patienter i flertalet studier. Tre studier använde inte gastroskopi [20,27,30] och två studier rapporterade inte fynden vid gastroskopi [24,31]. I övriga studier exkluderades patienter med svårare former av refluxsjukdom som Los Angeles grad D, eller de som hade följdttillstånd såsom Barretts esofagus, striktur eller ulcus i esofagus (Savary-Miller grad IV esofagit). Studierna använde också olika definitioner av sina patientmaterial. Flertalet studier avgränsade patientmaterialet genom kriterier för utsträckning i tiden, frekvens och svårighetsgrad av halsbränna (Tabell 3.1).

Såväl PPI (RR = 0,37; 95% KI 0,32–0,44; två studier [15,16]) som H2RA (RR = 0,77; 95% KI 0,60–0,99; två studier [25,27]) var bättre än placebo när det gällde komplett eliminering av symtomet halsbränna, medan motorikstimulerande medel inte var bättre än placebo (RR = 0,86; 95% KI 0,73–1,01; en studie [15]). Fem studier jämförde PPI med H2RA avseende komplett lindring av halsbränna och PPI hade signifikant bättre effekt än H2RA (RR = 0,69; 95% KI 0,61–0,77) [17–20,32]. PPI hade också bättre effekt än motorikstimulerande medel (RR = 0,53; 95% KI 0,32–0,87; två studier [15,22]).

Ett mindre strikt kriterium på effekt, symtomförbättring, studerades i sju studier. Fyra studier jämförde H2RA med placebo och fann att H2RA gav bättre symtomlindring än placebo (RR = 0,72; 95% KI 0,63–0,81) [25,27–29]. Två studier jämförde motorikstimulerande medel med placebo och fann RR = 0,71 (95% KI 0,56–0,90) [30,31]. Ingen studie jämförde PPI med placebo avseende generell symtomförbättring men en studie jämförde PPI med H2RA och fann RR = 0,29 (95% KI 0,17–0,51) [17].

Cochrane-översikten inkluderade studier publicerade före januari 2004. Sedan dess har ytterligare tre rapporter från studier av symtomatisk GERD publicerats [17,33,34]. En studie jämförde effekterna av PPI (omeprazol) med placebo [33] och två studier jämförde PPI med H2RA [34,35]. Alla tre studierna uppfyllde Cochrane-översiktens kriterier rörande effektmått, patientsammansättning och randomisering. De tre studierna redovisas separat.

Allgood och medarbetare rapporterade resultaten från två studier som inkluderade 3 162 patienter med frekventa ($\geq 2-7$ dagar) besvär av halsbränna [33]. Patienterna rekryterades från 49 centra i amerikansk primärvård. Behandling gavs med omeprazol 10 mg eller 20 mg per dag eller placebo i 14 dagar. Komplet symtomlindring gav för omeprazol 20 mg en RR = 0,49 (95% KI 0,45–0,55).

Armstrong och medarbetare jämförde omeprazol 20 mg med ranitidin 150 mg x 2 hos 390 patienter med frekventa ($\geq 3-7$ dagar) besvär med halsbränna [35]. Patienterna rekryterades från 46 primärvårdscentra i Kanada. Komplet eliminerings av halsbränna efter 4 veckor gav för omeprazol 20 mg RR = 0,62 (95% KI 0,52–0,74).

Den tredje studien som publicerades av van Zyl och medarbetare jämförde pantoprazol 20 mg med ranitidin 300 mg hos 338 patienter som hade måttliga till svåra besvär av halsbränna under $\geq 2-7$ dagar före inklusion [34]. Studien omfattade patienter från både primärvård och specialistvård. Komplet symtomlindring efter fyra veckor gav för pantoprazol RR = 0,56 (95% KI 0,43–0,73).

De två studierna som jämförde PPI med H2RA [34,35] gav resultat som överensstämde med de fem studier som ingick i Cochrane-översikten [17–20,32]. Den stora studien av PPI jämfört med placebo bland primärvårdspatienter i USA visade en något mindre fördel för PPI [33], sannolikt som följd av en högre placeboeffekt, än de två studierna [15,16] i Cochrane-översikten.

2. Finns hos patienter med outredda refluxsymtom några skillnader i symtom eller patienttillfredsställelse mellan kontinuerlig syra-hämmande behandling respektive behandling med lägsta dos (intermittent eller kontinuerligt) som behövs för att hantera symtomen?

- En betydande andel av de patienter som behandlas empiriskt för outredda refluxsymtom är nöjda med ”vid behovsmedicinering” med PPI eller med kontinuerlig behandling med H2RA (Evidensstyrka 3).

Vid utvärdering av artiklar inom detta område bör man beakta att sedvanliga kvalitetskriterier inte alltid kan tillämpas på frågeställningen, då t ex patientföljsamhet kan vara en utfallsvariabel. Det stora bortfallet av artiklar efter sökningen berodde på att det inte gick att lägga in negering av söktermen gastroskopi.

Vid genomgång av de 38 systematiska översiktsartiklarna (se Bilaga 2, www.sbu.se/dyspepsireflux) var det bara en som innehöll patienter motsvarande vår frågeställning [36]. I den artikeln går man igenom publicerade studier utan försök till metaanalys, varför resultaten av de enskilda studierna istället redovisas nedan.

Litteratursökningen gav även 33 RCT, och vid genomläsning av dessa hittades ytterligare en artikel [37]. Efter kvalitetsvärdering kvarstod tre studier av högt och medelhögt bevisvärde samt tre av lågt (Tabell 3.6), vilka redovisas nedan. Ingen studie var planerad för att renodlat svara på frågan om värdet av nedtitrerad (”step down”) medicinering från standarddos PPI till lågdos PPI. De två grupperna av studier redovisas nedan.

Tre studier av högre bevisvärde

I en studie av Howden och medarbetare jämfördes primärvårdspatienter i fyra studiearmar under 20 veckor [38] (lansoprazol 30 mg x 1, ranitidin 150 mg x 2, samt upptitrering (”step-up”) där man efter 8 veckor bytte från ranitidin till lansoprazol eller ”nedtitrering” där man bytte tvärtom) (Tabell 3.6). Ingen jämförelse mellan olika doser lansoprazol gjordes, och all medicinering var kontinuerlig. Mätt som 24 timmars frihet från halsbränna vid studiestopp, var lansoprazol kontinuerligt signifikant bättre: 82 procent vs 66 procent, med upptitrering 74 procent och med

nedtitrering 67 procent, vilket även avspeglades i intagen mängd antacida vid behov. Sammanfattningsvis var PPI här bättre men >65 procent av patienterna var nöjda med histamin-2-receptorantagonisten ranitidin i kontinuerlig form.

I en annan väldesignad primärvårdsstudie jämfördes omeprazol 20 mg dagligen (efter 4–8 veckor ökad till 40 mg omeprazol) med ranitidin 150 mg x 2 (efter 4–8 veckor ökade man syrahämningens graden ("step-up") med omeprazol 20 mg x 1) [35] (Tabell 3.6). Halsbrännan lindrades bättre för den första studiearmens patienter efter 4 veckor (55 vs 27 procent, $p < 0,001$), men vid studiens slut efter 16 veckor förelåg ingen skillnad (88 vs 87 procent, inte signifikant). Symtomresultaten avspeglade sig också i två olika parallella livskvalitetsmätningar.

Kahrilas och medarbetare jämförde primärvårdspatienter som efter ranitidin 150 mg x 2 pga refluxsymtom i sex veckor hade symtom (59 procent), och som sedan randomiserades till att antingen fortsätta med samma dos i åtta veckor, eller dubbla den [37] (Tabell 3.6). Det blev ingen skillnad, 55 procent i varje grupp var fortfarande besvärade.

Studier av lägre bevisvärde

Alla tre studierna är från Norge och upplagda på ett snarlikt sätt: PPI i olika doser jämförs med H2RA. Studierna är stora primärvårdsstudier men de är öppna studier med vissa brister i redovisningen.

I en studie publicerad 2006 av Hansen och medarbetare behandlades först alla patienter ($n = 2\,156$) med 40 mg esomeprazol i fyra veckor varav 1 902 blev symtomfria, vilket var kriterium för randomisering [39] (Tabell 3.6). Livskvaliteten kunde utvärderas för 1 797 patienter. En tredjedel av patienterna fick därefter esomeprazol 20 mg dagligen i sex månader, en tredjedel 20 mg vid behov, och en tredjedel ranitidin 300 mg dagligen. I de olika grupperna upplevde 95, 87 respektive 83 procent av patienterna en tillfredsställande symtomlindring, men den övergripande patienttillfredsställelsen var 82, 75 respektive 34 procent. I bägge fallen fanns en statistiskt signifikant skillnad mellan de båda esomeprazolregimerna gentemot H2RA, och i det senare fallet även mellan de två esomeprazolregimerna till fördel för kontinuerlig

behandling. I fyra av fem livskvalitetsdimensioner skilde sig inte esomeprazolregimerna (PPI) åt, medan ranitidinregimen (H2RA) var signifikant lägre för alla grupper.

I en annan öppen studie med samma design från samma författare jämfördes esomeprazol 20 mg kontinuerligt, 20 mg vid behov och 300 mg ranitidin dagligen [40] (Tabell 3.6). Studien varade i sex månader och omfattade 1 902 patienter som först visat sig svara på PPI genom att de blivit symtomfria efter fyra veckors behandling med 40 mg esomeprazol dagligen. Vid kontroll efter sex månader ansåg sig 72, 45 respektive 33 procent fria från halsbränna, och 82, 75 respektive 34 procent av de behandlade var nöjda (alla skillnader signifikanta) med behandlingen. Terapin med 20 mg esomeprazol vid behov visade sig billigast och kontinuerlig behandling med esomeprazol dyrast, med ranitidin i en mellanposition [41].

3. Hos patienter yngre än 50 år som söker i primärvården pga dyspeptiska besvär, går det att påvisa några skillnader i symtomgrad mellan empirisk handläggning med syrahämmande medicin, jämfört med endoskopibaserad handläggning?

- Det går inte att påvisa några signifikanta skillnader i symtomgrad mellan patienter med dyspeptiska symtom som handläggs empiriskt med syrahämmare, jämfört med gastrokopibaserad handläggning (Evidensstyrka 3).

Även här bygger analysen på en Cochrane-rapport ”Initial management strategies for dyspepsia” [42] med sista inklusion av studier i maj 2005 (Tabell 3.5). Rapporten avser primärvårdspatienter. Cochrane-rapporten har med några undantag (som beskrivs i texten nedan) befunnits motsvara högt bevisvärde. Vi bedömer att den sökstrategi som använts i Cochrane-rapporten är helt adekvat.

Det ska också påpekas att de *kliniska implikationerna* av Cochrane-rapporten är samlade i den så kallade NICE-rapporten från september 2004 [7]. Denna grundar sig på en tidigare version av ”Initial management strategies for dyspepsia” från 2002 [43], och för de här relevanta

avsnitten har två studier lagts till, vilka båda har tillkommit i 2005 års version av ”Initial management strategies for dyspepsia” (totalt hade tre studier tillkommit).

Innan resultaten i Cochrane-rapporten refereras bör några problem belysas som påverkar tolkningen av data och framför allt hur tillämpbara resultaten är på svenska förhållanden. En svårighet, som uppkommer vid sammanslagning av studier, är att man använt olika dyspepsidefinitioner, krav på svårighetsgrad och krav på hur länge symtomen ska ha pågått. Detta tillsammans med skillnader i sjukvårdssystem gör att det kan vara svårt att tolka grupper av studier med synbarligen liknande frågeställningar.

Ett annat problem med Cochrane-rapporten och de flesta studier avseende outhärdad dyspepsi är att andelen patienter med refluxsymtom varierar kraftigt. Bakgrunden till oklarheter vad gäller refluxdefinitionen är att man i framför allt Storbritannien och Kanada anser att symtom på gastroesofageal reflux även är en del i dyspepsikomplexet [44], vilket man inte gör i de länder som antagit de så kallade Rome-II-kriterierna (som kräver smärta–obehag och därför exkluderar t ex isolerad halsbränna) [2,45]. Detta grundläggande problem har hanterats på ett ostrukturerat sätt. Vid granskning av i Cochrane-rapporten accepterade studier är det uppenbart att det finns patienter med refluxsymtom i flertalet studier. Av de 22 (de 21 plus Lassen och medarbetare, då abstrakt, nu [46]) som nu är publicerade i ”peer-review”-granskade tidskrifter är refluxsymtom tillåtna som inklusionskriterium i 19 studier, förutsatt att det inte varit patienter med huvudsakligen symtom av refluxtyp. Trots att författarna meddelat att studier med enbart refluxsymtom inte kunnat komma ifråga, finns det en sådan studie med [47]. Den studien jämför H2RA med antacida/alginate. I sex av de 22 studierna ska dyspepsin vara magsårslig (lindras av föda och antacida), och i bara en av studierna tycks inklusionskriterierna motsvara svensk praxis, med ”inte undersökta symtom från övre gastrointestinalkanalen”, och med refluxsymtom som exklusionskriterium [48]. Man kan därför dra slutsatsen att det med svenska mått mätt finns en överrepresentation av patienter med refluxsymtom och magsårslika symtom i Cochrane-materialet, medan

patienter med födorelaterade obehag i epigastriet ("discomfort" eller dysmotilitetslika besvär) är underrepresenterade eller obefintliga. Detta påpekas även i Cochrane-rapporten. I NICE-rapporten påpekas också tydligt att indelningen i "magsårlik" och "dysmotilitetslik dyspepsi" för kliniskt bruk har ett lågt särskiljande värde, dvs risken att ha ett magsår är ungefär lika stor oavsett dominerande typ av symtom [7].

Eftersom Cochrane-rapporten bedöms vara komplett vad avser RCT kan man dra slutsatsen att det råder stor brist på studier med oselektade patienter med dyspepsi från primärvården. Alla studier i Cochrane-rapporten är RCT, och alla som är möjliga är dubbelblinda. Gastroskopi som handläggningsstrategi kan vara svår att blinda.

I en senare publikation av Ford och medarbetare har man haft huvudfrågeställningen att jämföra "test-and-treat" (= testa för *H. pylori* och behandla eventuell infektion) med gastroskopibaserad handläggning, där symtomlindring utgjorde mått på effekt [49]. Man försökte analysera problemet med blandningen av symtom hos dessa patienter, genom att undergruppera på individer med huvudsaklig smärta i övre maggropen, respektive huvudsakliga symtom av refluxtyp, och fann då ingen statistisk skillnad i graden av symtomlindring mellan de två grupperna.

En brist i Cochrane-rapportens material gäller redovisad extern validitet (dvs representativiteten i det bakomliggande patientmaterialet). Endast i fem [48,50–53] av de 22 publikationerna förefaller det vara konsekutiva fall, varav två [48,50] är på patienter som remitterades för gastroskopi. De tre studierna med strikt konsekutiva fall har även rapporterat adekvat bortfall på denna nivå. De andra studierna förefaller inkludera "tillgängliga" ("eligible") patienter, vilket sedan inte definieras utan det är troligen upp till doktors bedömning. Man kan befara att "tillgänglig" här mer syftar på "lämplig och tillgänglig" ur doktors synvinkel. Tillvägagångssättet torde dock motsvara praxis i de allra flesta studier dvs när mjuka data är underlag för urval gör doktorn en individuell, kanske delvis omedveten, bedömning av patientens lämplighet. Detta leder naturligt-

vis till att patienterna i studien inte tillräckligt nära motsvarar hela gruppen patienter med detta tillstånd för att man ska kunna dra korrekta slutsatser av resultaten.

I övrigt finns enstaka kvalitetsmässiga tveksamheter i de studier som ligger till grund för Cochrane-analysen, vilket dock inte innebär att hela rapporten kan ifrågasättas. En utförlig redovisning av de enskilda studiernas metodologiska kvaliteter finns i rapporten.

Jämförelse av empirisk handläggning med syrahämmande behandling gentemot gastroskopibaserad riktad handläggning

En metaanalys baserad på fyra studier varav tre publicerade [51,54,55], och en opublicerad studie (Duggan och medarbetare 1999) påvisade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de båda strategierna (RR = 0,89; 95% KI 0,77–1,02) med avseende på symtomeffekt. Endast i en studie fann man en signifikant skillnad till endoskopins fördel, men detta var en studie på patienter över 50 år [55].

Metaanalysen gav således ingen statistiskt signifikant skillnad mellan strategierna avseende symtomlindring och man påvisade heller ingen skillnad i resursåtgång. En hel del av vinsten med att avstå från initial skopi försvann genom att ganska många ändå gastroskoperades senare. Det blev färre sjukskrivningsdagar, mindre PPI-förskrivning och färre konsulterade läkare efter en gastroskopi jämfört med ”vanlig behandling”, dvs här en kur med protonpumpshämmare.

En svaghet är att två av fem studier var på patienter som remitterats från primärvården och alltså kan förväntas ha ”värre” symtom än de tre studierna på konsekutiva (eller ”tillgängliga”) rena primärvårdsfall. En studie i vilken man behandlade med H2RA, hade hela 21 procent patienter med magsår som fick eradikering av *H. pylori* [51]. Dessa kan därför förväntas svara bättre på endoskopi än på endast syrahämmande behandling utan eradikering.

4. Hos patienter yngre än 50 år som söker i primärvården pga dyspeptiska besvär finns skillnader i symtom vid handläggning med *H. pylori*-diagnostik och direkt behandling vid eventuell infektion ("test-and-treat"), jämfört med gastroskopibaserad handläggning?

- Det går inte att påvisa några signifikanta skillnader i symtomgrad mellan patienter som handläggs med *H. pylori*-testning och -behandling vid påvisad infektion, jämfört med gastroskopi och på basen av fynd riktad behandling (Evidensstyrka 2).

Även denna frågeställning är belyst i den ovan utförligt beskrivna Cochrane-rapporten [42], som har accepterats med de reservationer som angetts tidigare (Tabell 3.5). Man fann i de fem studierna som ingick i metaanalysen ingen signifikant skillnad på grad av symtom vid de två handläggningsstrategierna (RR = 0,95; 95% KI 0,79–1,15). Endast en av studierna (Duggan 1999, fortfarande tillgänglig endast i abstraktform) påvisade en mer uttalad minskning av symtom med primär endoskopi (RR = 1,38; 95% KI 1,03–1,84). Man sammanfattar metaanalysen med att det finns 5 procents skillnad på symtomreduktion till gastroskopins fördel, men att detta troligen faller inom felmarginalen, då i tre av studierna alla *H. pylori*-positiva (inte bara de med sår) i gastroskopiar-men erhållit eradikering, samt att skoperade även i övrigt hade en högre förskrivning av PPI.

Cochrane-rapporten har även följts upp med en metaanalys av Ford et al som är en vidareutveckling utförd av samma författare, baserat på fem RCT från Holland, England, Danmark, Skottland och Wales [49] (Tabell 3.5). Man fann här en liten men signifikant skillnad i symtomlindring till skopistrategins fördel (RR = 0,95; 95% KI 0,92–0,99). I denna studie har man även studerat resultaten var för sig för så kallad "magsårsläk" och "refluxlik" dyspepsi, och man fann ingen signifikant skillnad mellan de olika strategierna i någon av de två undergrupperna smärta i maggropen RR = 0,96 (95% KI 0,89–1,04), respektive huvudsakligen halsbränna RR = 0,99 (95% KI 0,93–1,04).

En vidare utveckling av vår frågeställning är den så kallade "test-and-scope"-strategin. Denna innebär testning på förekomst av *H. pylori*, följt av gastroskopi och riktad behandling enbart vid påvisad magsårs-

sjukdom. Strategin har jämförts med empirisk behandling ("usual management"), dvs gastroskopi "vid behov" och/eller "lämplig" medicinföreskrivning. Även denna jämförelse analyserades i Cochrane-rapporten och man fann ingen skillnad på vare sig symtom, livskvalitet eller kostnader mellan grupperna [42]. "Usual management" är alldeles för dåligt definierat och studierna därmed inte generaliserbara till svenska förhållanden.

5. Hos patienter som söker för dyspeptiska symtom i primärvården, vilket är underlaget för att man på basen av ålder och "alarmsymtom" kan förutsäga en ökad risk för bakomliggande cancersjukdom?

- **Hög ålder och förekomst av alarmsymtom vid dyspepsi innebär en ökad risk för bakomliggande malignitet (Evidensstyrka 3). En betydande andel av patienter med cancer saknar dock alarmsymtom vid första konsultationstillfället (Evidensstyrka 3).**

Vid denna frågeställning är det förstås etiskt omöjligt att ställa krav på RCT. Istället valdes strategin att försöka identifiera alla studier gjorda på ett någorlunda oselektat primärvårdsmaterial av patienter som sökt för dyspepsi, och där man efter att ha registrerat symtom och eventuella laboratoriefynd gastroskoperat samtliga och sedan rapporterat primärsymtom respektive laboratoriefynd hos de med respektive utan cancer. Sökstrategin finns redovisad i Bilaga 2 på SBU:s hemsida www.sbu.se/dyspepsireflux.

Sökningen genererade totalt 273 artiklar, varav flertalet var rena fallbeskrivningar. Enbart 15 av artiklarna uppfyllde kraven att vara baserade på oselektat primärvårdsmaterial, och vara redovisade på ett sådant sätt att frågeställningen kunde belysas. Dessa artiklar hade en gemensam struktur beskriven ovan. Det totala patientmaterialet i dessa 15 artiklar var 43 572 patienter, varav 113 med matstrupscancer och 378 med magsäckscancer (Tabell 3.2).

För att i någon mån formellt kvalitetsvärdera dessa artiklar granskades de enligt mallen för diagnostiska test (Bilaga 3 på SBU:s hemsida www.sbu.se/dyspepsireflux), där gastroskopieresultatet (tumör eller ej)

betraktas som referensmetod, och anamnes/laboratorieprov som testmetod. Bedömningen av två olika granskare visade god samstämmighet.

Vid sökningen hittade vi också en metaanalys där man gjort en liknande (men mindre omfattande) sökning, med den viktiga skillnaden att man här även inkluderat rena fallbeskrivningar [56]. Eftersom fallbeskrivningsdata per definition saknar kontrollmaterial valde vi att exkludera hela denna metaanalys. Alla i denna analys ingående artiklarna återfanns också i vår sökning.

Upplägget på de olika studierna och nyckelobservationerna är sammanfattade i Tabell 3.2. Som framgår av tabellen skiljer sig studierna en hel del åt inbördes. Tre studier är gjorda i Storbritannien [57–59], två vardera i Danmark [60,61], Finland [62,63], Italien [64,65] och USA [12,13], och en i vardera Nederländerna [66], Kanada [67], Hongkong [68] och Australien [69]. Gemensamt för studierna är att man i en stor grupp patienter som sökt för dyspepsi eftersökt (i de flesta fall genom gastroskopi, i några fall genom registerstudier) de patienter som hade cancer, och sedan gått tillbaka och studerat med vilka symptom de presenterade sig. I samtliga fall finns kontrollmaterial (dvs patienter som inte visade sig ha cancer).

Gemensamt för i stort sett alla studier var att andelen patienter med malignitet låg runt 1 procent (spännvidd 0,3 till 2,1 procent). Använda alarmsymtom sammanfattas i Tabell 3.3. Genomgående riskfaktorer är hög ålder, blödning/anemi och viktneidgång. Andelen av patienterna med magsäckscancer som saknade respektive hade alarmsymtom, anges i Tabell 3.4. Av tabellen framgår att i medeltal ungefär hälften av patienterna (spännvidd 16–89 procent) saknade alarmsymtom vid första konsultationstillfället. (I denna analys är två studier exkluderade, i Manes och medarbetare hade enbart patienter med alarmsymtom tagits med, vilket per definition ger siffran 100 procent [64], och i Thomson och medarbetare fanns bara en enda tumör i materialet [67]).

I två studier genomfördes en utvärdering av alarmsymtom i två steg: först gjorde man, baserat på en första patientserie, en prediktionsalgoritm (= en profil av symptom och tecken som visade sig föreligga hos de som

hade cancer), och denna algoritm testades sedan i en andra serie [59,66]. Hundra procent sensitivitet (dvs att man inte missade några tumörer) i den första gruppen gav cirka 40 procent specificitet (= 6 av 10 hade ingen tumör), utan några större skillnader mellan etablerad och anpassad lista över alarmsymtom. Vid den prospektiva utvärderingen i nästa testgrupp sjönk sensitiviteten till cirka 90 procent och specificiteten till cirka 20 procent. Om man ställde krav på 100 procent specificitet även i den andra gruppen blev sensitiviteten cirka 10 procent, dvs bara 1 av 10 gastrokopier gjorda på basen av den nu noggrant utprovade sållningsprocessen visade elakartad sjukdom. Författarna konkluderar försiktigt att ”grundlig utvärdering av alarmsymtom kanske kan begränsa antalet onödiga gastrokopier”.

I studien av Kapoor och medarbetare bestod ”kalibreringsgruppen” (den grupp man hade för att ta fram en bra sållningsmatris) av 1 852 patienter varav 70 hade cancer (45 matstrupe, 25 magsäck) [59]. Sextiofem av de 70 patienterna med cancer var över 55 år. Man utvecklade en prediktionsmatris med ett positivt prediktivt värde (= förmåga att hitta cancerpatienterna) på 5,3 procent. Denna matris testades sedan i en andra valideringsserie, och fick här en cancerförekomst i ”lågriskgruppen” (där man inte trodde det rörde sig om cancer) på 0,7 procent och i ”högriskgruppen” (där man trodde det kunde vara cancer) på 4 procent. Författarna drar slutsatsen att man på detta sätt kan få en bättre (om dock fortfarande blygsam) anrikning av cancerfall i en oselektad grupp patienter som söker för dyspepsi.

Ekonomiska aspekter

Frågeställningar

1. För patienter med outhärdad dyspepsi, är strategin ”test-and-treat” mer kostnadseffektiv än strategin ”scope-them-all”?
2. För patienter med symptomatisk GERD, är ”vid behovsbehandling” med protonpumpshämmare mer kostnadseffektiv än kontinuerlig respektive episodisk behandling?

Resultat

1. För patienter med outhärdad dyspepsi, är strategin ”test-and-treat” mer kostnadseffektiv än strategin ”scope-them-all”?

- Systematiska litteraturöversikter visar att strategin ”test-and-treat” resulterar i färre gastroskopiundersökningar jämfört med ”scope-them-all”, och därmed sannolikt en mer kostnadseffektiv handläggning. Svårigheter att överföra relativpriser från studier i andra länder, liksom effekter av andra former av sjukvårdsorganisationer, medför oklarhet om relevans angående kostnadseffektivitet för svensk sjukvård.

I en rapport från Cochrane (se Tabell 3.7) granskades olika strategier för handläggning av personer som söker för dyspepsi i primärvården [42]. Studier med olika krav på svårighetsgrad har lagts samman i metaanalyserna, och skillnader föreligger mellan ingående studier vad avser hur länge symtomen pågått. Det föreligger i rapporten en överrepresentation av patienter med refluxsymtom jämfört med svensk uppfattning om lämplig definition av dyspepsi.

I Cochrane-rapporten analyseras bl a kostnadseffektivitet för fyra olika strategier för behandling, men endast för strategin ”test-and-treat” jämfört med omgående endoskopi fanns tillräckligt många studier av sådan kvalitet att de kunde ligga till grund för en adekvat hälsoekonomisk utvärdering, eller så förelåg det dåligt definierade studiearmar. I avsikt att få enhetliga kostnadsdata valde man att komplettera de granskade studiernas uppgifter om resursanvändning med kostnadsdata (å-kostnader) för motsvarande resurser i USA. Författarna framhåller att kostnaden för en gastroskopiundersökning kan variera starkt mellan olika länder. I en känslighetsanalys tillämpas därför priser med stor spännvidd. Den kostnad för en gastroskopiundersökning som man använder som huvudalternativ vid kalkylerna är 800 amerikanska dollar (motsvarande undersökning beräknas i Sverige kosta cirka 2 500 kronor).

Med utgångspunkt från en metaanalys beräknades att initial endoskopi reducerar risken för återfall (OR = 0,75) och ger färre läkarbesök jämfört med *H. pylori*-test och behandling, men att endoskopistrategin inte är

rimligt kostnadseffektiv. Baserat på samma analys beräknades att cirka 75 procent av endoskopierna kunde undvikas om ”test-and-treat” valdes istället för direkt gastroskopi. Den sammanlagda lägre kostnaden för ”test-and-treat” beräknades till 410 amerikanska dollar. Svårigheter att överföra relativpriser från studier i andra länder, liksom effekter av andra former av sjukvårdsorganisationer, medför dock oklarhet om relevans angående kostnadseffektivitet för svensk sjukvård.

En annan metaanalys baserad på tre publicerade studier, en avbruten studie och en studie i abstraktform låg till grund för beräkningar av patientnytta motsvarande betalningsvilja vid jämförelse av strategin ”test-and-treat”, jämfört med initial endoskopi och behandling baserat på fynd av undersökningen (”scope-them-all”) [49]. Man fann i metaanalysen en liten men signifikant skillnad i symtomlindring till gastroscopistrategins fördel, i synnerhet för patienter över 50 års ålder. Vid ett pris per gastroskopiundersökning av 450 amerikanska dollar visade modellanalysen att den vägda genomsnittskostnaden var 389 amerikanska dollar högre för gastroscopistrategin jämfört med ”test-and-treat”. Vid priset 450 amerikanska dollar per gastroskopi beräknades initial gastroskopi bli kostnadseffektivt motsvarande en betalningsvilja av 180 000 amerikanska dollar.

Några kommentarer till denna metaanalys är att kostnadsanalysen inte baserades på samtliga 1 924 patienter utan på 1 771 patienter [49]. Anledningen anges som bortfall av kostnadsdata. Vidare gjordes värderingen av resurser med utgångspunkt från amerikanska å-kostnader för dessa studier genomförda i Europa. Slutligen mäts effekt enbart i form av symptomfrihet. Detta innebär att för gruppen patienter med symptomlindring, som enligt en dansk studie är dubbelt så stor som andelen med symptomfrihet [46], värderas nyttan av symptomlindring till noll.

Slutsatsen enligt metaanalysen att ”test-and-treat” är en mer kostnadseffektiv strategi än direkt gastroskopi förefaller sannolik utifrån de förutsättningar som gäller för modellberäkningen [49]. Frågan om relevansen av denna modellkalkyl för svensk sjukvård kan däremot inte anses vara tydligt besvarad. Andra relativpriser och andra sjukvårdssystem än vad

som gäller för svensk sjukvård medför oklarhet om relevansen för överförbarhet av ”test-and-treat” som den mest kostnadseffektiva strategin.

2. Är patientens ”vid behovsbehandling” med protonpumpshämmare av symtomatisk GERD mer kostnadseffektiv än kontinuerlig respektive episodisk behandling?

- Det saknas vetenskapligt stöd för att patientens ”vid behovsbehandling” med protonpumpshämmare är mer kostnadseffektiv än kontinuerlig respektive episodisk behandling (begränsat antal studier).

I en öppen RCT inkluderande endoskopiskt oundersökta patienter med symtomatisk GERD jämfördes omeprazol 20 mg vid behov, med kontinuerlig behandling med omeprazol 40 mg i två eller fyra veckor [70] (Tabell 3.7). Studien genomfördes vid 155 allmänläkarkliniker i Danmark och omfattade 1 357 patienter. Uppföljningstiden var 6 månader och uppgifter om resursanvändning inhämtades med hjälp av förda dagböcker. Behandlingsutfallet var lika. Kostnadsminimeringsanalysen visade inga signifikanta kostnadsskillnader mellan alternativen om endast direkta sjukvårdskostnader analyserades. Med tillägg för indirekta kostnader till följd av sjukfrånvaro vid GERD blev ”vid behovsbehandling” den mest kostnadseffektiva strategin med en genomsnittlig kostnad av 211 euro jämfört med 344 respektive 300 euro för de två andra alternativen. Sjukfrånvaron för patientens egen ”vid behovsbehandling” var ungefär en tredjedel jämfört med de två alternativa behandlingsformerna. Patienternas tillfredsställelse med handläggningen var lika hög oavsett alternativ (96–97 procent).

I en öppen multicenter-RCT vid 281 allmänläkarmottagningar i Norge jämfördes esomeprazol 20 mg vid behov med dels esomeprazol 20 mg daglig kontinuerlig behandling, dels ranitidin 150 mg två gånger dagligen kontinuerlig behandling för att förhindra återfall med symtom på GERD [41] (Tabell 3.7). Ett samhällsperspektiv tillämpades för kostnadskonsekvensanalysen. Kostnader för sjukfrånvaro och förlorad fritid beräknades från patientenkäter. Resultatet visade att esomeprazol 20 mg vid behov var den mest kostnadseffektiva strategin, dvs 221,5 euro jämfört med 295,8 euro för esomeprazol kontinuerligt och 286,6 euro

för ranitidin kontinuerligt. Vid behovsstrategin hade högst andel symptomfria (halsbränna) patienter dvs 72,2 procent jämfört med 45,1 procent respektive 32,5 procent för kontinuerlig behandling med esomeprazol respektive ranitidin, vilket ter sig anmärkningsvärt.

Tabell 3.1 Patienturval för studier av symtomatisk GERD.

Författare År, referens Land	Inklusionskriterier	Svårighets- grad	”Run-in”
Armstrong et al 2001 [17] Kanada	Huvudsakligt symtom = halsbränna, ≥6 månader	≥4/7 dagar	Ingen
Bardhan et al 1999 [18] Nederländerna	Halsbränna, moderat eller mer	≥2/7 x 2 dagar	Ingen
Bate et al 1997 [19] Storbritannien	Dominerande symtom = halsbränna, ≥1 månad	≥2/7 dagar	Ingen
Behar et al 1978 [23] USA	Halsbränna	+ HCl-test	Ingen
Bright-Asare et al 1980 [24] Kanada	Halsbränna	+ HCl-test	Ingen
Castell et al 1998 [30] USA	Halsbränna, moderat eller mer ≥3 månader	≥5/7 dagar	14 dagar
Galmiche et al 1997 [22] Frankrike	Dominerande symtom = halsbränna, ≥3 månader	≥2/7 dagar	14 dagar
Hallerbäck et al 1998 [25] Sverige	Symtom som talar för GERD ¹	Ej angiven	Ingen
Hatlebakk et al 1999 [15] Norge	Dominerande symtom = halsbränna, ≥3 månader	≥3/7 dagar	14 dagar
Johansson et al 1986 [26] Sverige	Remitterade för refluxkirurgi	Ej angiven	Ingen
Johansson et al 2003 [16] Sverige	Dominerande symtom = halsbränna, ≥6 månader	≥4/7 dagar	3 dagar

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Inklusionskriterier	Svårighets- grad	”Run-in”
McCallum et al 1977 [31] USA	Kronisk halsbränna	Ej definierad	Ingen
Rush et al 1995 [27] USA	Halsbränna, ≥3 månader	≥4/7 dagar	Ingen
Sabesin et al 1991 [28] USA	Halsbränna 15/30 senaste dagar	≥5/7 eller EE	7 dagar
Sontag et al 1987 [29] USA	Kronisk halsbränna, >3 månader	>7 episoder/ vecka	Ingen
Talley et al 2002 [20] Australien	Dominerande symtom = halsbränna	≥2/7 dagar	Ingen
Venables et al 1997 [21] Storbritannien	Dominerande symtom = halsbränna, ≥3 månader	≥2/7 dagar	14 dagar

¹ Minst 2 av symtomen retrosternal brännande smärta, epigastrisk smärta och sura uppstötningar.

EE = Erosiv esofagit vid gastroskopi

GERD = Gastroesofageal refluxsjukdom

HCl-test = Syraperfusionstest i esofagus, så kallat Bernstein-test

Tabell 3.2 Patientmaterial, ”setting” och antalet tumörfall i inkluderade studier.

Författare År, referens Land	Patientmaterial och ”setting”	Principiellt upplägg	Exklusionskriterier
Hallissey et al 1990 [58] Storbritannien	Primärvårdsfall, dyspepsisymtom	Anamnes + gastroskopi	Ålder <40 år
Bytzer et al 1992 [60] Danmark	Primärvårdsfall, dyspepsisymtom	Anamnes, poängsystem + gastroskopi	Tidigare kirurgi, blödning
Adang et al 1995 [57] Storbritannien	Primärvårdsfall, remiss till ”open access”-endoskopi	Anamnes + gastroskopi	
Heikkinen et al 2000 [62] Finland	Primärvårdsfall, dyspepsi inkl reflux, 4 centra	Anamnes + klinisk diagnos + gastroskopi	
Numans et al 2001 [66] Nederländerna	Primärvårdsfall, dyspepsi både med och utan alarm- symtom	Anamnes + gastroskopi (validerings- och studiepopulation)	
Sung et al 2001 [68] Hongkong	Dyspepsi >4 veckor, länssjukhusnivå	Anamnes + gastro- skopi (lågrisk- och högriskgrupp)	Ålder <45, domine- rande reflux, kirurgi, <i>H. pylori</i> -behandling
Wallace et al 2001 [13] USA	Primärvårdsfall, remitterade för endoskopi	Endoskopisk databas, logistisk regression på slutdiagnos	
Westbrook et al 2001 [69] Australien	Primärvårdsfall som remitterats för endoskopi	Preliminär diagnos följt av endoskopi	
Manes et al 2002 [64] Italien	Primärvårdsfall som remitterats för endoskopi. 21 centra, 1 vecka	Anamnes, gastroskopi (”indicerat eller ej”)	

Antal individer	Antal individer med esofagus-cancer	Antal individer med magsäckscancer	Kommentarer
2 659	15 (0,6%)	57 (2,2%)	
878	4 (0,2%)	8 (0,3%)	Bara diagnostiska poäng rapporteras!
2 900	15 (0,5%)	55 (1,9%)	
400	0 (0%)	9 (2,3%)	
2 113 (936+1 177)	8 (5+3) (0,4%)	30 (16+14) (1,4%)	
2 627 (1 017+1 610)	3 (1+2) (0,1%)	20 (3+17) (0,8%)	
3 815	0 (0%)	81 (2,1%)	Utfallsvariabel "major clinical findings", cancerdata bara i text
423	Uppgift saknas	6 (1,4%)	Bara jämfört med "preliminär diagnos", inga "rådata"
706	Uppgift saknas	6 (0,8%)	Bara "prediktion av organisk sjukdom"

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Patientmaterial och ”setting”	Principiellt upplägg	Exklusionskriterier
Meineche-Schmidt et al 2002 [61] Danmark	Retrospektiv analys av primär- vårdsmaterial (dyspepsifall, symtomenkäter)	Anamnes (fråge- formulär), antal individer med cancer från cancer- register, jämförelse med ”förväntad frekvens”	
Parente et al 2002 [65] Italien	Remissfall, hand- lagda med eller utan 3-dagarsregel (= lokal rutin för snabbskopi)	Anamnes, ”snabbskopi” inom 3 dagar	
Thomson et al 2003 [67] Kanada	Primärvårdsfall med dyspepsi >3 månader, 49 allmänläkare	Anamnes, gastroskopi inom 10 dagar	Kirurgi, tidigare endoskopi, <i>H. pylori</i> - eradikering, IBS, PPI
Voutilainen et al 2003 [63] Finland	Primärvårdsfall, remitterade för endoskopi. Samtliga fall i ett distrikt	Frågeformulär, antal individer med cancer från register	Akut blödning, ”surveillance”
Lieberman et al 2004 [12] USA	Registerstudie, stor endoskopisk databas	Alla typer av GI- patienter	Barrett, dysfagi
Kapoor et al 2005 [59] Storbritannien	Primärvårdsfall, med eller utan alarmsymtom	Prediktionsmodell + evalueringsgrupp	

Summa

GI = Gastrointestinal, mag-tarm

IBS = Irritable Bowel Syndrome, colon irritable

PPI = Protonpumpshämmare

Antal individer	Antal individer med esofagus-cancer	Antal individer med magsäcks-cancer	Kommentarer
1 491 ("random sample")	Uppgift saknas	16 (4+12) (1,1%)	Typ av cancer oklar (registerdata!)
979 (833+146)	5 (4+1) (0,5%)	16 (8+8) (1,6%)	Kriterier för "3-dagarsregel" oklara!
1 100	1 (0,1%)	1 (0,1%) malt lymphoma	Väldigt få individer med cancer
3 378		17 (0,5%)	Väldigt få individer med cancer
18 251	17 (0,1%)	25 (1,3%)	
1 852	45 (2,4%)	25	Riktad cancer-misstanke
43 572	113	372	

Tabell 3.3 Definition av "alarmsymtom" i de olika inkluderade studierna.

Författare År, referens Land	Oklart/"klinisk bedömning"	Hög ålder	Dysfagi
Hallissey et al 1990 [58] Storbritannien	X		
Bytzer et al 1992 [60] Danmark	Scoresystem	X	
Adang et al 1995 [57] Storbritannien			X
Heikkinen et al 2000 [62] Finland	X		
Numans et al 2001 [66] Nederländerna		Ålder >45 år	X
Sung et al 2001 [68] Hongkong		Ålder >45 år	X
Wallace et al 2001 [13] USA		Ålder >45 år	X
Westbrook et al 2001 [69] Australien	X		
Manes et al 2002 [64] Italien		Ålder >45 år	X
Meineche-Schmidt et al 2004 [70] Danmark			X
Parente et al 2002 [65] Italien			X

Viktnedgång	Kräkning/ anorexi	Blödning/ anemi	Annat
	X		Manligt kön, rökning, tidigare magsår
X	X	X	
X	X		Kontinuerliga smärtor, trötthet
X		X	
		X	
X	X	X	
X		X	
X	X	X	Palpabel resistens

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.3 fortsättning

Författare År, referens Land	Oklart/"klinisk bedömning"	Hög ålder	Dysfagi
Thomson et al 2003 [67] Kanada			X
Voutilainen et al 2003 [63] Finland			X
Lieberman et al 2004 [12] USA			
Kapoor et al 2005 [59] Storbritannien		Ålder >55 år	X

Viktnedgång	Kräkning/ anorexi	Blödning/ anemi	Annat
X	X	X	
X	X	X	
X	X	X	
X	X	X	Cancer i släkten, Barrett, perniciosa/atrofisk gastrit, tidigare ulcuskirurgi

Tabell 3.4 Andel patienter med magsäckscancer, med eller utan alarmsymtom, i respektive studie (om angivet).

Författare, år Referens, land	Antal individer med magsäckscancer	Varav utan alarmsymtom
Hallissey et al, 1990 [58], Storbritannien	57	31
Bytzer et al, 1992 [60], Danmark	8	2
Adang et al, 1995 [57], Storbritannien	55	9
Heikkinen et al, 2000 [62], Finland	9	8
Numans et al, 2001 [66], Nederländerna	16	Oklart
Sung et al, 2001 [68], Hongkong	20	4
Wallace et al, 2001 [13], USA	81	Ej angivet
Westbrook et al, 2001 [69], Australien	6	5
Meineche-Schmidt et al, 2004 [70], Danmark	15	12
Parente et al, 2002 [65], Italien	8	Oklart
Voutilainen et al, 2003 [63], Finland	29	6
Lieberman et al, 2004 [12], USA	37	17
Kapoor et al, 2005 [59], Storbritannien	25	Ej angivet
Medelvärde		

% utan alarmsymtom	% med alarmsymtom
54,4	45,6
25,0	75,0
16,4	83,6
88,9	11,1
20,0	80,0
83,3	16,7
80,0	20,0
20,7	79,3
45,9	54,1
48,3	51,7

Tabell 3.5 Inkluderade systematiska litteratursammanställningar, undersökt dyspepsi.

Författare År, referens Land	Inkluderade studier	Population Antal Antal kvinnor/ålder Antal män/ålder	Jämförda behandlingar
Delaney et al 2005 [42] Storbritannien	25 studier varav för primärvård: Goves 1998 Mason 1887 Meiniche-Schmidt 1997 Paton 1995 Jones 1997 Jones 1999 Delaney 1999	Patienter totalt varierar i de olika analyserna. Andel kvinnor, uppgift saknas. Åldersgrupper, uppgift saknas	1. Initial syrahämning 2. Skopi vs syrahämning 3. "Test-and-scope" vs skopi 4. "Test-and-treat" vs skopi 5. "Test-and-treat" vs syrahämning på Hp+
Ford et al 2005 [49] Storbritannien	Metaanalys baserad på: Arents 2003 Duggan 1999 Lassen 2000 McColl 2002 Opublicerad studie (Myres)	Patienter totalt 1 924 varav "test-and-treat" 978. Övre åldersgräns för Duggan 70 år, McColl 55 år, Myres 45 år, övriga ingen gräns. Andel kvinnor 46–52%	Endoskopi med test av <i>H. pylori</i> (Duggan, Lassen). Endoskopi och <i>H. pylori</i> -eradikering om positivt (Arents, McColl, Myres). Eradikering med PPI + 2 antibiotika

H2RA = Histamin-2-receptorantagonister

Hp+ = *Helicobacter pylori*-positiv

KI = Konfidensintervall

PPI = Protonpumpshämmare

RR = Relativ riskkvot

Resultat	Kommentarer	Bevisvärde
<p>1. Protonpumpshämmare effektivare än H2RA och antacida, RR för PPI vs antacida 0,72, PPI vs H2RA 0,63</p> <p>2. Ingen signifikant skillnad på symtom</p> <p>3. Ingen signifikant skillnad på symtom eller hälsoekonomi</p> <p>4. Ingen signifikant skillnad på symtom, "test-and-treat" billigare <50 år</p> <p>5. Ej värderad av SBU</p>	<p>Bristande extern validitet: Blandning av reflux- och "ulcuslik" dyspepsi, men "dysmotilitetslik" dyspepsi underrepresenterat. Hälsoekonomiska analyser ej direkt överförbara till svenska förhållanden</p>	Medelhögt
<p>Metaanalys (random effect) visar fördel för endoskopi efter 12 månader värderat efter symtomskala RR 0,95 (95% KI 0,92–0,99) men till en omotiverat högre kostnad jämfört med "test-and-treat". Vid endast epigastriska besvär, samt <50 år ingen signifikant symtomskillnad</p>	<p>Epigastrisk "ulcuslik" dyspepsi analyserad separat från "refluxlik". "Dysmotilitetslika" symtom ej inkluderade. Hälsoekonomiska analyser ej direkt överförbara till svenska förhållanden</p>	Medelhögt

Tabell 3.6 Inkluderade randomiserade kontrollerade studier, undersökt refluxsjukdom.

Författare År, referens Land	Studiedesign	Population Antal vid inklusion Antal kvinnor Ålder	Typ av behandling
Armstrong et al 2005 [35] Kanada	RCT Dubbelblind "Heartburn dominant" Undersökt GERD	Primärvård N=613 Ca 50% kvinnor 20–83 år	Kontinuerlig behandling, två armar. PPI-step up vid behov. H2RA-step up vid behov
Howden et al 2001 [38] USA	RCT Dubbelblind Undersökt "heart- burn"	Primärvård N=593 Ca 55% kvinnor 18–85 år	Fyra armar H2RA fix dos PPI fix dos H2RA →PPI PPI →H2RA
Kahrilas et al 1999 [37] USA	RCT Öppen "run in" Dubbelblind effekt- mätning på reflux- symtom	"27 centers in the US"	"Run in" med H2RA ranitidin 150 mg x 2 om symtom efter 6 v. Dubbelblind: 1. Samma beh 8 v. 2. Dubbel dos 8 v
Hansen et al 2006 [39] Norge	Öppen randomiserad Refluxsymtom Livskvalitet (QoL)	Primärvård N=2 156 45% kvinnor Medelålder 50	"Run in" med PPI, om symtomförbättring efter 4 v, 8 v av: 1. PPI kontinuerlig 2. PPI vid behov 3. H2RA kontinuerlig
Norman Hansen et al 2005 [40] Norge	Öppen randomiserad Refluxsymtom Patienttillfredsställelse	Primärvård N=2 156 45% kvinnor Medelålder 50	"Run in" med PPI, om symtomfri efter 4 v, 6 mån av: 1. PPI kontinuerlig 2. PPI vid behov 3. H2RA kontinuerlig
Hansen et al 2005 [41] Norge	Öppen randomiserad Refluxsymtom Direkta medicinska kostnader	Primärvård N=2 156 42% kvinnor Medelålder 50	"Run in" med PPI (esomeprazol), om symtomfri efter 4 v, 6 mån av: 1. PPI kontinuerlig 2. PPI vid behov 3. H2RA kontinuerlig

H2RA = Histamin-2-receptorantagonister; PPI = Protonpumpshämmare;
QoL = Quality of Life; RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

Typ av kontroll	Resultat	Kommentar	Bevisvärde
Ingen placeboarm, men placebo har använts som del av dygnsdos för adekvat blindning. "Step up vid behov"	Empirisk PPI + "step up" vid behov bättre än H2RA-"step up" vid behov		Högt
Ingen placeboarm Ej "vid behovsstyrt" "step up" respektive "step down"	Kontinuerlig PPI bäst på "heartburn severity" Sedan "step down, step up" och H2RA	>65% av patienterna nöjda även med H2RA	Högt
Ingen placebo Ej "vid behovsstyrt"	Ingen skillnad, 55% i varje grupp fortfarande besvärade	Ingen PPI-arm	Medelhögt
Ingen placeboarm	Signifikant förbättrad QoL: PPI kontinuerligt >PPI vid behov >H2RA kontinuerligt. Signifikant symtomförbättring. PPI kontinuerligt & PPI vid behov >H2RA kontinuerligt	PPI ca 80% förbättrade, H2RA 47% förbättrade på "overall treatment"	Lågt
Ingen placeboarm	PPI kontinuerligt >PPI vid behov >H2RA kontinuerligt. Signifikanta skillnader på både symtom och patienttillfredsställelse	PPI höll fler i remission, symtomfria och nöjda än H2RA	Lågt
Ingen placeboarm	Kostnad: PPI vid behov <PPI kontinuerligt <H2RA kontinuerligt	Medicinkostnaden betingade merparten av kostnaden	Lågt

Tabell 3.7 Ekonomiska aspekter – undersökt dyspepsi.

Författare År, referens Land	Typ av studie Patienter Andel kvinnor Bortfall Uppföljningstid	Typ av behandling	Typ av kontroll
Delaney et al 2005 [42] Storbritannien	Metaanalys för NHS/HTA, baserad på Cochrane 2005	Handläggning av patienter med dyspepsi – Initial läkemedels- behandling – Tidig endoskopi – <i>H. pylori</i> -test med endo- skopi vid positivt fynd – <i>H. pylori</i> -eradikering med eller utan föregående testning	
Ford et al 2005 [49] Storbritannien	Metaanalys base- rad på individdata Modellberäkning	”Test-and-treat”	Initial gastroskopi
Meineche-Schmidt 2004 [70] Danmark	Öppen multicenter- RCT vid 155 allmän- läkarkliniker 1 357 patienter 50% kvinnor Bortfall 18% Uppföljning 6 månader	<u>Vid-behov</u> Omeprazol 20 mg (patientstyrt). Efter 4 veckor med omeprazol 40 mg för försök och kontroll	<u>Intermittent</u> Omeprazol 40 mg i 2 respektive 4 veckor (läkarstyrt)
Norman Hansen 2005 [40] Norge	Öppen multicenter- RCT vid 280 allmän- läkarkliniker 2 156 patienter >18 år. 45% kvinnor Uppföljning 6 månader	<u>Vid-behov</u> Esomeprazol 20 mg. Efter 4 veckor med esomeprazol 40 mg för försök och kontroll	<u>Kontinuerlig</u> <u>behandling</u> Esomeprazol 20 mg Ranitidin 300 mg

RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

Resultat	Kommentarer	Bevisvärde
<p>Endoskopi reducerar risken för återfall och ger färre läkarbesök. <i>H. pylori</i>-eradikering rimligt kostnadseffektiv jämfört med endoskopi. Saknas bra studier för att avgöra bästa strategin i primärvården</p>		Högt
<p>Gastroskopi gav signifikant bättre symtomlindring. "Test-and-treat" beräknades medföra 389 US\$ lägre genomsnittlig kostnad per patient än endoskopi, om priset är 450 US\$ för en gastroskopi</p>	<p>Kostnadsdata från 1 771 av 1 924 patienter. Priser från USA. Studie av McColl med extremt låg placeboeffekt</p>	Lågt
<p>Kostnadsminimeringsanalys visade ingen signifikant skillnad för direkta kostnader, men däremot inklusive indirekta kostnader för sjukfrånvaro: 211 vs 344 respektive 300 euro, dvs vid-behov var mest kostnadseffektivt</p>	<p>"Bootstrap" sensitivitetsanalys visade också signifikanta konfidensintervall</p>	Medelhögt
<p>Esomeprazol vid behov mest kostnadseffektivt, 221,5 euro vs 295,8 respektive 286,6 euro</p>	Enkel sensitivitetsanalys	Lågt

Referenser

1. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45 Suppl 2:II37-42.
2. Drossman DA. Rome II. The Functional Gastrointestinal Disorders. 2nd ed: Editor: McLean VA, USA: Degnon Associates; 2000.
3. Sipponen P, Varis K, Fraki O, Korri UM, Seppala K, Siurala M. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. A clinical follow-up study of 454 outpatients. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:966-73.
4. Hsu PI, Lai KH, Lo GH, Tseng HH, Lo CC, Chen HC, et al. Risk factors for ulcer development in patients with non-ulcer dyspepsia: a prospective two year follow up study of 209 patients. *Gut* 2002;51:15-20.
5. Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335:205-8.
6. Dent J, Jones R, Kahrilas P, Talley NJ. Management of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *BMJ* 2001;322:344-7.
7. North of England Dyspepsia Guideline Development Group. Dyspepsia – Managing dyspepsia in adults in primary care. 2004; <http://www.nice.org.uk/pdf/CG017fullguideline.pdf>.
8. Graham DY. Can therapy even be denied for *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterology* 1997;113:S113-7.
9. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, Moayyedi P, Megraud F, Xiao SD, et al. *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2100-15.
10. The EUROGAST Study Group. Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3 194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1993;34:1672-6.
11. Agréus L, Engstrand L, Nyrén O, Svärdsudd K, Tibblin G. The prevalence of *Helicobacter pylori* seropositivity among Swedish adults with and without abdominal symptoms. *Gut* 1993; Presented at the European Digestive Disease Week in Barcelona 1993. (Not published among “The outstanding abstracts”).
12. Lieberman D, Fennerty MB, Morris CD, Holub J, Eisen G, Sonnenberg A. Endoscopic evaluation of patients with dyspepsia: results from the national endoscopic data repository. *Gastroenterology* 2004;127:1067-75.
13. Wallace MB, Durkalski VL, Vaughan J, Palesch YY, Libby ED, Jowell PS, et al. Age and alarm symptoms do not predict endoscopic findings among patients with dyspepsia: a multicentre database study. *Gut* 2001;49:29-34.
14. van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*

2006, Issue 3. Art. No.: CD002095. DOI: 10.1002/14651858.CD002095.pub3. CD002095.

15. Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH, Walle PO, Schulz T, Mowinckel P, et al. Heartburn treatment in primary care: randomised, double blind study for 8 weeks. *BMJ* 1999;319:550-3.

16. Johnsson F, Hatlebakk JG, Klintonberg AC, Roman J, Toth E, Stubberod A, et al. One-week esomeprazole treatment: an effective confirmatory test in patients with suspected gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:354-9.

17. Armstrong D, Pare P, Pericak D, Pyzyk M. Symptom relief in gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled comparison of pantoprazole and nizatidine in a mixed patient population with erosive esophagitis or endoscopy-negative reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2849-57.

18. Bardhan KD, Muller-Lissner S, Bigard MA, Porro GB, Ponce J, Hosie J, et al. Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. The European Study Group. *BMJ* 1999;318:502-7.

19. Bate CM, Green JR, Axon AT, Murray FE, Tildesley G, Emmas CE, Taylor MD. Omeprazole is more effective than cimetidine for the relief of all grades of gastro-oesophageal reflux disease-associated heartburn, irrespective of the presence or absence of endoscopic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:755-63.

20. Talley NJ, Moore MG, Sprogis A, Katelaris P. Randomised controlled trial of pantoprazole versus ranitidine for the

treatment of uninvestigated heartburn in primary care. *Med J Aust* 2002;177:423-7.

21. Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Wilcock C, Turbitt ML. Omeprazole 10 milligrams once daily, omeprazole 20 milligrams once daily, or ranitidine 150 milligrams twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:965-73.

22. Galmiche JP, Barthelemy P, Hamelin B. Treating the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:765-73.

23. Behar J, Brand DL, Brown FC, Castell DO, Cohen S, Crossley RJ, et al. Cimetidine in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux: a double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1978;74:441-8.

24. Bright-Asare P, El-Bassoussi M. Cimetidine, metoclopramide, or placebo in the treatment of symptomatic gastro-oesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol* 1980;2:149-56.

25. Hallerbäck B, Glise H, Johansson B, Rosseland AR, Hulten S, Carling L, Knapstad LJ. Gastro-oesophageal reflux symptoms – clinical findings and effect of ranitidine treatment. *Eur J Surg Suppl* 1998;6-13.

26. Johansson KE, Tibbling L. Maintenance treatment with ranitidine compared with fundoplication in gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:779-88.

27. Rush DR, Stelmach WJ, Young TL, Kirchdoerfer LJ, Scott-Lennox J, Holverson HE, et al. Clinical effectiveness and quality of life with ranitidine vs placebo in gastroesophageal reflux disease patients: a clinical experience network (CEN) study. *J Fam Pract* 1995;41:126-36.
28. Sabesin SM, Berlin RG, Humphries TJ, Bradstreet DC, Walton-Bowen KL, Zaidi S. Famotidine relieves symptoms of gastroesophageal reflux disease and heals erosions and ulcerations. Results of a multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study. USA Merck Gastroesophageal Reflux Disease Study Group. *Arch Intern Med* 1991;151:2394-400.
29. Sontag S, Robinson M, McCallum RW, Barwick KW, Nardi R. Ranitidine therapy for gastroesophageal reflux disease. Results of a large double-blind trial. *Arch Intern Med* 1987;147:1485-91.
30. Castell DO, Sigmund C, Jr, Patterson D, Lambert R, Hasner D, Clyde C, Zeldis JB. Cisapride 20 mg b.i.d. provides symptomatic relief of heartburn and related symptoms of chronic mild to moderate gastroesophageal reflux disease. CIS-USA-52 Investigator Group. *Am J Gastroenterol* 1998;93:547-52.
31. McCallum RW, Ippoliti AF, Cooney C, Sturdevant RA. A controlled trial of metoclopramide in symptomatic gastroesophageal reflux. *N Engl J Med* 1977;296:354-7.
32. Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Copeman MB, Turbitt ML. Maintenance treatment for gastro-oesophageal reflux disease. A placebo-controlled evaluation of 10 milligrams omeprazole once daily in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:627-32.
33. Allgood LD, Grender JM, Shaw MJ, Peura DA. Comparison of Prilosec OTC (omeprazole magnesium 20.6 mg) to placebo for 14 days in the treatment of frequent heartburn. *J Clin Pharm Ther* 2005;30:105-12.
34. van Zyl J, van Rensburg C, Vieweg W, Fischer R. Efficacy and safety of pantoprazole versus ranitidine in the treatment of patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 2004;70:61-9.
35. Armstrong D, Veldhuyzen van Zanten SJ, Barkun AN, Chiba N, Thomson AB, Smyth S, et al. Heartburn-dominant, uninvestigated dyspepsia: a comparison of 'PPI-start' and 'H2-RA-start' management strategies in primary care – the CADET-HR Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1189-202.
36. Lee TJ, Fennerty MB, Howden CW. Systematic review: is there excessive use of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1241-51.
37. Kahrilas PJ, Fennerty MB, Joelsson B. High- versus standard-dose ranitidine for control of heartburn in poorly responsive acid reflux disease: a prospective, controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1999;94:92-7.
38. Howden CW, Henning JM, Huang B, Lukasik N, Freston JW. Management of heartburn in a large, randomized, community-based study: comparison of four therapeutic strategies. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1704-10.
39. Hansen AN, Bergheim R, Fagertun H, Lund H, Wiklund I, Moum B. Long-term management of patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease – a

Norwegian randomised prospective study comparing the effects of esomeprazole and ranitidine treatment strategies on health-related quality of life in a general practitioners setting. *Int J Clin Pract* 2006;60:15-22.

40. Norman Hansen A, Bergheim R, Fagertun H, Lund H, Moum B. A randomised prospective study comparing the effectiveness of esomeprazole treatment strategies in clinical practice for 6 months in the management of patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Int J Clin Pract* 2005;59:665-71.

41. Hansen AN, Wahlqvist P, Jorgensen E, Bergheim R, Fagertun H, Lund H, Moum B. Six-month management of patients following treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms – a Norwegian randomized, prospective study comparing the costs and effectiveness of esomeprazole and ranitidine treatment strategies in a general medical practitioners setting. *Int J Clin Pract* 2005;59:655-64.

42. Delaney BC, Moayyedi P, Ford AC, Forman D. Initial management strategies for dyspepsia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;Issue 4.

43. Delaney BC, Moayyedi P, Forman D. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001961.

44. Colin-Jones D, Bloom B, Bodemar G, Crean G, Freston J, Gugler R, et al. Management of dyspepsia: report of a working party. *Lancet* 1988;1:576-9.

45. Drossman DA, Richter JE, Talley NJ, Thompson WG, Corazzari E, Whitehead W. The Functional Gastrointestinal Disor-

ders/ENL NICK BEST ROME I. First ed. Boston/New York/Toronto/London: Little, Brown and Company; 1994.

46. Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. Helicobacter pylori test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:455-60.

47. Paton S. Cost-effective treatment of gastro-oesophageal reflux disease – a comparison of two therapies commonly used in general practice. *Br J Med Econ* 1995; 8:85-95.

48. Manes G, Menchise A, de Nucci C, Balzano A. Empirical prescribing for dyspepsia: randomised controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment. *BMJ* 2003;326:1118.

49. Ford AC, Qume M, Moayyedi P, Arents NL, Lassen AT, Logan RF, et al. Helicobacter pylori “test and treat” or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;128:1838-44.

50. Goodson JD, Lehmann JW, Richter JM, Read JL, Atamian S, Colditz GA. Is upper gastrointestinal radiography necessary in the initial management of uncomplicated dyspepsia? A randomized controlled trial comparing empiric antacid therapy plus patient reassurance with traditional care. *J Gen Intern Med* 1989;4:367-74.

51. Bytzer P, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Empirical H2-blocker therapy or prompt endoscopy in management of dyspepsia: see comments. *Lancet* 1994;343:811-6.

52. Meineche-Schmidt V, Krag E. Anti-secretory therapy in 1 017 patients with ulcerlike or refluxlike dyspepsia in general practice. *Eur J Gen Pract* 1997;3:125-30.
53. Lewin van den Broek NT, Numans ME, Buskens E, Verheij TJ, de Wit NJ, Smout AJ. A randomised controlled trial of four management strategies for dyspepsia: relationships between symptom subgroups and strategy outcome. *Br J Gen Pract* 2001;51:619-24.
54. Lewin-van den Broek NT. Treatment of dyspeptic patients in primary care: early endoscopy or empirical therapy. In: *Diagnostic and therapeutic strategies for dyspepsia in primary care*. Thesis. Utrecht, Universiteit Utrecht; 1999.
55. Delaney BC, Wilson S, Roalfe A, Roberts L, Redman V, Wearn A, et al. Cost effectiveness of initial endoscopy for dyspepsia in patients over age 50 years: a randomised controlled trial in primary care. *Lancet* 2000;356:1965-9.
56. Fransen GA, Janssen MJ, Muris JW, Laheij RJ, Jansen JB. Meta-analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1045-52.
57. Adang RP, Vismans JF, Talmon JL, Hasman A, Ambergen AW, Stockbrugger RW. Appropriateness of indications for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: association with relevant endoscopic disease. *Gastrointest Endosc* 1995;42:390-7.
58. Hallissey MT, Allum WH, Jewkes AJ, Ellis DJ, Fielding JW. Early detection of gastric cancer: see comments. *BMJ* 1990;301:513-5.
59. Kapoor N, Bassi A, Sturgess R, Bodger K. Predictive value of alarm features in a rapid access upper gastrointestinal cancer service. *Gut* 2005;54:40-5.
60. Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. Prediction of major pathologic conditions in dyspeptic patients referred for endoscopy. A prospective validation study of a scoring system. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:987-92.
61. Meineche-Schmidt V, Jorgensen T. 'Alarm symptoms' in patients with dyspepsia: a three-year prospective study from general practice. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:999-1007.
62. Heikkinen M, Pikkarainen P, Eskelinen M, Julkunen R. GPs' ability to diagnose dyspepsia based only on physical examination and patient history. *Scand J Prim Health Care* 2000;18:99-104.
63. Voutilainen M, Mantynen T, Kunnamo I, Juhola M, Mecklin JP, Farkkila M. Impact of clinical symptoms and referral volume on endoscopy for detecting peptic ulcer and gastric neoplasms. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:109-13.
64. Manes G, Balzano A, Marone P, Lioniello M, Mosca S. Appropriateness and diagnostic yield of upper gastrointestinal endoscopy in an open-access endoscopy system: a prospective observational study based on the Maastricht guidelines. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:105-10.
65. Parente F, Bargiggia S, Bianchi Porro G. Prospective audit of gastroscopy under the 'three-day rule': a regional initiative in Italy to reduce waiting time for suspected malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1011-4.

66. Numans ME, van der Graaf Y, de Wit NJ, de Melker RA. How useful is selection based on alarm symptoms in requesting gastroscopy? An evaluation of diagnostic determinants for gastro-oesophageal malignancy. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:437-43.
67. Thomson AB, Barkun AN, Armstrong D, Chiba N, White RJ, Daniels S, et al. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment – Prompt Endoscopy (CADET-PE) study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1481-91.
68. Sung JJ, Lao WC, Lai MS, Li TH, Chan FK, Wu JC, et al. Incidence of gastroesophageal malignancy in patients with dyspepsia in Hong Kong: implications for screening strategies. *Gastrointest Endosc* 2001;54:454-8.
69. Westbrook JJ, McIntosh JH, Duggan JM. Accuracy of provisional diagnoses of dyspepsia in patients undergoing first endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:283-8.
70. Meineche-Schmidt V, Juhl HH, Ostergaard JE, Luckow A, Hvenegaard A. Costs and efficacy of three different esomeprazole treatment strategies for long-term management of gastro-oesophageal reflux symptoms in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:907-15.

4. Funktionell dyspepsi

Slutsatser

- Medel som hämmar saltsyraproduktionen i magsäcken har en begränsad men signifikant positiv effekt på symtomen vid funktionell dyspepsi (Evidensstyrka 3). Det finns en överlappning i symtombild mellan funktionell dyspepsi och refluxsjukdom utan esofagit som gör det svårt att värdera effekter av syrahämmande medel vid funktionell dyspepsi.
- Medel som stimulerar muskelfunktionen i magsäcken har ingen säkerställd positiv effekt på symtomen vid funktionell dyspepsi (Evidensstyrka 3). De positiva effekter som noterats i metaanalyser kan vara en följd av selektiv publicering.
- Eradikering av *H. pylori* har en liten men statistiskt säkerställd positiv effekt på symtomen vid funktionell dyspepsi (Evidensstyrka 3). Flertalet patienter med funktionell dyspepsi har emellertid ingen effekt av sådan behandling eller är inte infekterade med *H. pylori* (Evidensstyrka 2).
- Oklarhet råder om syrahämmande läkemedel är mer kostnadseffektiva än placebo vid funktionell dyspepsi.

Bakgrund

Funktionell dyspepsi betecknar numera ett eller flera tillstånd med symtom som antas ha sitt ursprung i magsäck eller tolvfingertarm, men där utredning inte kunnat påvisa några organförändringar som förklarar symtomen [1]. De symtom som avses är uppkördhet efter måltid (postprandiell uppkördhet), tidig mättnadskänsla och smärta eller brännande känsla i epigastriet (övre maggropen). Kriterier för vad som krävs för att ett tillstånd ska kallas för funktionell dyspepsi har tagits fram av expert-

grupper och successivt uppdaterats under namnen Rome-I, Rome-II och senast Rome-III. De nya så kallade Rome-III-kriterierna för funktionell dyspepsi grundar sig till en del på symtomgrupper som tagits fram genom statistisk faktoranalys. Funktionell dyspepsi innehåller två undergrupper: PDS (postprandial distress syndrome), som definieras som besvärande postprandiell uppkördhet eller tidig mättnadskänsla och EPS (epigastric pain syndrome), som är smärta lokaliserad till epigastriet av intermittent typ och som inte behöver ha en relation till födointag. Denna definition presenterades 2006 men alla studier avseende läkemedelsbehandling vid funktionell dyspepsi är gjorda på patientgrupper med äldre definitioner av funktionell dyspepsi. En tidig definition av funktionell dyspepsi lät detta begrepp även omfatta symtomen halsbränna och sura uppstötningar [2]. Denna definition har använts i många studier av symtomlindrande behandling med histamin-2-receptorantagonister (H2RA) och motorikstimulerande medel. I samband med upprättandet av de så kallade Rome-I-kriterierna för funktionella mag-tarmsjukdomar exkluderades halsbränna och sura uppstötningar från begreppet funktionell dyspepsi [3]. Anledningen var att dessa symtom sågs som uttryck för gastroesofageal refluxsjukdom. Ytterligare en avgränsning gjordes mot funktionella tarmbesvär så att samtidig förekomst av symtom som kvalificerade för colon irritabile exkluderade patienten från diagnosen funktionell dyspepsi. Flertalet studier av protonpumpshämmare (PPI) och enstaka studier av H2RA vid funktionell dyspepsi gjordes utifrån denna definition. Endast ett fåtal studier är gjorda på patientmaterial definierade enligt Rome-II-kriterierna [4]. Dessa kriterier definierade funktionell dyspepsi som smärta, värk eller obehag centrerade till epigastriet, avsaknad av organiska förändringar som förklarade besvären, samt avsaknad av symtom talande för colon irritabile [4].

Patogenes och patofysiologi

Patogenesen till funktionell dyspepsi är oklar, liksom dess etiologi. Det finns enstaka rapporter om att funktionell dyspepsi hos en mindre andel patienter kan uppstå efter en akut infektion [5]. Ett relativt stort antal patofysiologiska avvikelser har noterats hos patienter med funktionell dyspepsi men dessa avvikelsernas betydelse för uppkomsten av symtom är

mindre klar. Vid funktionell dyspepsi finns ingen säkerställd relation mellan symtom och saltsyraproduktion.

Frågeställningar behandling

Flera olika principer för läkemedelsbehandling har prövats för att erhålla lindring av symtomen vid funktionell dyspepsi. I en föregående systematisk översikt från SBU granskades studier avseende syrahämmande medel (H2RA och PPI), prokinetika (motorikstimulerande läkemedel) och antikolinergika [6]. Effekten av syrahämmande behandling var svår att bedöma då flertalet studier hade inkluderat patienter med gastroesofageal refluxsjukdom men som inte hade erosiv esofagit. När det gällde prokinetika bedömdes dokumentationen som svag förutom för medlet cisaprid.

För den föreliggande rapporten har följande frågeställningar tagits fram avseende läkemedelsbehandling av patienter med funktionell dyspepsi:

1. Har behandling med syrahämmande medel bättre symtomlindrande effekt än placebo?
2. Har behandling med motorikstimulerande medel bättre symtomlindrande effekt än placebo?
3. Har behandling av samtidig infektion med *H. pylori* en bättre symtomlindrande effekt än placebo?

Litteratursökning

Läkemedelsbehandling vid funktionell dyspepsi har avhandlats i två nyligen uppdaterade systematiska översikter från Cochrane Collaboration, Tabell 4.1. Den ena av dessa uppdaterades 26 augusti 2004 och avser symtomlindrande farmakologisk behandling vid funktionell dyspepsi [7]. Där gjordes en analys av sex olika behandlingsprinciper: antacida, H2RA, PPI, prokinetika, mucosaprotektiva medel (vismut och sukralfat) och antikolinergika.

Den andra översikten uppdaterades 5 november 2004 och handlar om behandling mot *H. pylori* vid funktionell dyspepsi [8]. Kompletterande litteratursökning har gjorts för att uppdatera dessa två översikter till 31 oktober 2005 men inga ytterligare randomiserade kontrollerade kliniska prövningar har publicerats som påverkar slutsatserna avseende effekter av farmakologisk behandling eller behandling för *H. pylori* vid funktionell dyspepsi.

Resultat

1. Har behandling med syrahämmande medel en bättre symtomlindrande effekt än placebo?

- Medel som hämmar saltsyraproduktionen i magsäcken har en liten men i metaanalysen statistiskt säkerställd positiv effekt på symtomen vid funktionell dyspepsi. Det finns en överlappning i symtombild mellan funktionell dyspepsi och refluxsjukdom utan esofagit som gör det svårt att studera effekter av syrahämmande medel vid funktionell dyspepsi.

Histamin-2-receptorantagonister

Elva randomiserade studier jämförde H2RA med placebo hos totalt 2 164 patienter [9–19]. Fem studier avsåg cimetidin [10,11,13,17,19], fem studier ranitidin [9,12,14,16,18] och en studie nizatidin [15]. Sammantaget uppvisade behandling med H2RA en relativ riskreduktion på 22 procent (95% KI 7–35). Analys med en så kallad ”funnel plot” visade emellertid att den påvisade nyttan av H2RA vid funktionell dyspepsi kunde vara överskattad då de större studierna visade på en mindre nytta av H2RA än vad mindre studier gjorde. Cochrane-gruppens analys tog inte upp det förhållandet att många av de tidiga studierna inkluderade patienter med refluxliknande besvär. Flertalet studier av H2RA vid funktionell dyspepsi definierade patientmaterialen utifrån de kriterier som angavs av Colin-Jones och medarbetare [2]. Det var inte förrän de så kallade Rome-I-kriterierna [4] som refluxliknande besvär exkluderades från gruppen funktionell dyspepsi. En studie av H2RA vid funktionell dyspepsi använde Rome-I-kriterierna för att definiera patientmaterialet [18].

Protonpumpshämmare

Åtta randomiserade kontrollerade studier jämförde PPI med placebo hos totalt 3 293 patienter med funktionell dyspepsi [18,20–24]. Två av dessa publikationer rapporterade vardera två studier [21,22]. En studie inkluderade patienter med funktionell dyspepsi [20] enligt Rome-II-definitjonen [4], medan övriga studier använde Rome-I-defintionen. Behandling med PPI gavs under 2 veckor i två av studierna [18,24], under 4 veckor i fyra studier [20,21,23] och under 8 veckor i två studier [22]. Sammantaget visade analysen att behandling med PPI gav en relativ riskreduktion på 14 procent (95% KI 5–23). Sex av studierna [20–22,25] värderade effekten av halv dos PPI mot full dos PPI men fann ingen skillnad i effekt. En av studierna rapporterade bättre effekt av PPI hos patienter som samtidigt hade *H. pylori*-infektion [25], men tre studier fann inte något sådant samband [20,21]. Fem studier fann att effekten av PPI var bättre bland patienter med refluxliknande besvär [21–23] medan en studie inte fann något samband mellan arten av symtom och behandlingseffekten [20].

2. Har behandling med motorikstimulerande medel en bättre symtomlindrande effekt än placebo?

- Medel som stimulerar motoriken i magsäcken har ingen säkerställd positiv effekt på symtomen vid funktionell dyspepsi. De positiva effekter som noterats i metaanalyser kan vara en följd av selektiv publicering.

Motorikstimulerande medel

Det tidigare använda medlet cisaprid var också ett av de oftast studerade läkemedlen vid funktionell dyspepsi. Cisaprid är numera indraget pga dess benägenhet för att orsaka allvarliga hjärtrytmrubbningar, så kallade torsades-de-point. Totalt fann man i Cochrane-översikten 19 randomiserade jämförelser av prokinetiska läkemedel och placebo som kunde inkluderas i en metaanalys. Cisaprid undersöktes i 18 studier [15,26–42] medan domperidon (en perifer dopamin-D₂-blockerare som inte finns på den svenska marknaden) utvärderades i en studie [43]. Ingen randomiserad placebokontrollerad studie av metoklopramid hittades. Fjorton studier med sammanlagt 1 053 patienter vägdes samman i en

metaanalys som indikerade att prokinetika gav en uttalad förbättring av de dyspeptiska besvären jämfört med placebo [15,27–29,31,32,34–36,38,39,41,43,44]. Den relativa riskreduktionen var 48 procent (95% KI 27–63). En så kallad ”funnel plot” visade emellertid ett inverst samband mellan studiernas storlek och den registrerade effekten av läkemedlet. Små studier rapporterade en uttalad effekt medan större studier visade mindre eller ingen effekt. Selektiv publicering (publication bias) kan förklara dessa förhållanden och genomförda studier ger inte hållpunkter för att behandling med motorikstimulerande medel skulle vara av värde vid funktionell dyspepsi.

3. Har behandling av samtidig infektion med *H. pylori* en bättre symtomlindrande effekt än placebo?

- Eradikering av *H. pylori* har en liten men statistiskt säkerställd positiv effekt på symtomen vid funktionell dyspepsi. Flertalet patienter med funktionell dyspepsi har emellertid ingen effekt av sådan behandling eller är inte infekterade med *H. pylori*.

H. pylori är den viktigaste orsaken till peptiska sår i magsäck och tolvfingertarm. Eradikering av bakterien hos patienter med magsår leder inte bara till läkning av såret utan förhindrar också återkomst av magsårssjukdomen (se Kapitel 5). Den stora betydelsen av *H. pylori* som sjukdomsframkallande faktor vid magsår ledde till förhoppningen att också en betydande andel av patienterna med dyspepsi utan magsår skulle uppvisa en liknande relation till bakterien. Ett stort antal studier har därför gjorts för att ta reda på ifall eradikering av *H. pylori* leder till symptomförbättring hos patienter med funktionell dyspepsi. Vid tiden för den föregående SBU-rapporten [6] förelåg resultat från endast tre studier med adekvat blindning [25,45,46] och slutsatsen var då att det förelåg otillräckliga data för att bedöma värdet av *H. pylori*-eradikering vid funktionell dyspepsi. I översikten från Cochrane Collaboration 2005 fann Moayyedi och medarbetare sammanlagt 58 studier som avsåg eradikering av *H. pylori* hos patienter med dyspepsi utan magsår [8]. De studier som slutligen inkluderades för den systematiska översikten skulle vara randomiserade kontrollerade parallella grupper av vuxna med *H. pylori*-infektion som hade genomgått gastroskopi eller ventrikel-

röntgen för att utesluta magsårssjukdom. Definitionen av dyspepsi skulle överensstämma med antingen de så kallade Rome-I-kriterierna [3] eller en tidigare definition från en internationell arbetsgrupp [2].

Endast 17 studier uppfyllde kraven på kvalitet och resultatredovisning och tre av dessa studier avsåg behandling med vismut [47–49] medan 14 studier avsåg eradikering med syrasekretionshämmande medel i kombination med ett eller två antibiotika [25,45,46,50–60]. En studie i den senare gruppen rapporterade symtomutfallet på en kontinuerlig skala som inte tillät att patienter kunde klassificeras efter om de hade svarat på behandlingen eller inte [53]. De övriga 13 studierna inkluderades i en metaanalys som visade att eradikering av *H. pylori* har en marginell men statistiskt säkerställd positiv effekt på symtomen vid funktionell dyspepsi. Den sammanvägda relativa riskreduktionen var 8 procent (95% KI 3–12). Detta betyder att i genomsnitt skulle 18 patienter (95% KI 12–48) med funktionell dyspepsi och samtidig infektion med *H. pylori* behöva behandlas för att symtomvässigt bota ett fall med funktionell dyspepsi.

Vid eradikering av *H. pylori* kan det ta viss tid innan eventuell förbättring av symtomen inträder. Vi har därför genomfört en egen metaanalys av de studier som innehåller 12 månaders uppföljning. Denna redovisas i Figur 4.1. Av analysen framgår att även om resultatet bedöms först efter 12 månader så finns oförändrat en liten men statistiskt säkerställd effekt av behandling för *H. pylori* vid funktionell dyspepsi. Den relativa riskreduktionen var 9 procent (95% KI 4–14).

De tre studier som avsåg behandling med vismut hade lägre eradikeringsfrekvens och blindningen för dessa studier kan ifrågasättas pga att vismut färgar avföringen svart. Två av studierna visade en signifikant reduktion av symtomen efter åtta veckor [47,48] medan den tredje studien inte fann någon statistiskt säkerställd effekt på symtomen [49].

Övrig läkemedelsbehandling vid funktionell dyspepsi

Övriga behandlingsprinciper som studerats vid funktionell dyspepsi har handlat om medel som inte finns tillgängliga på den svenska marknaden eller som inte visats ha någon effekt på symtomen vid

funktionell dyspepsi. Den senare gruppen omfattar antacida, sukralfat och antikolinergika.

Ekonomiska aspekter

Resultat

Är syrahämmande läkemedel mer kostnadseffektiva än placebo?

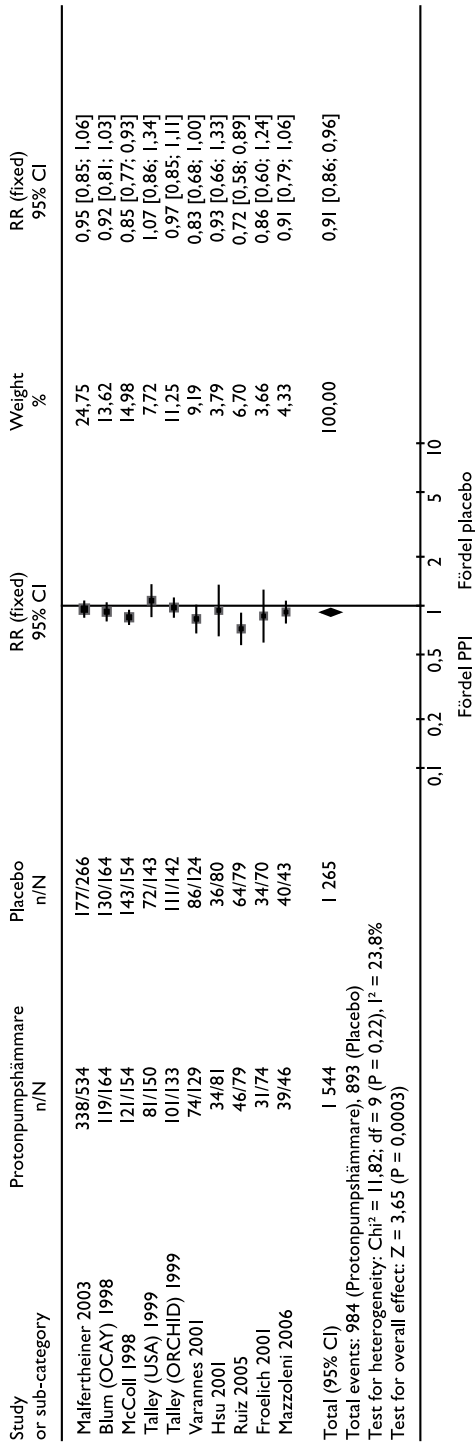
- Oklarhet råder om syrahämmande läkemedel är mer kostnadseffektiva än placebo.

I en systematisk litteraturgranskning av funktionell dyspepsi, inkluderande även metaanalyser, granskades kostnadseffektivitet för protonpumpshämmare jämfört med placebo [7]. Den ekonomiska studien kompletterades med en utförlig känslighetsanalys ("probabilistic sensitivity analysis"). Data från den systematiska litteraturgranskningen användes för ekonomiska beräkningar med en Markov-modell. Enligt författarna uppfyllde endast tre studier alla ställda kvalitetskrav. En på SBU utförd metaanalys (se Figur 4.2) av dessa tre studier visar en fördel för protonpumpshämmare (RR = 0,93) men konfidensintervallet (95 procent) når 1,00, dvs det är fråga om en rätt begränsad signifikans. Genom att i metaanalysen inkludera även studier som inte motsvarade alla krav på studiekvalitet uppnådde emellertid beräkningarna en RR av 0,86 (KI 0,78–0,95), dvs protonpumpshämmare var signifikant mer effektiva än placebo. En subgruppsanalys visade att det var patienter med funktionell dyspepsi och samtidig reflux som hade störst nytta av protonpumpshämmare.

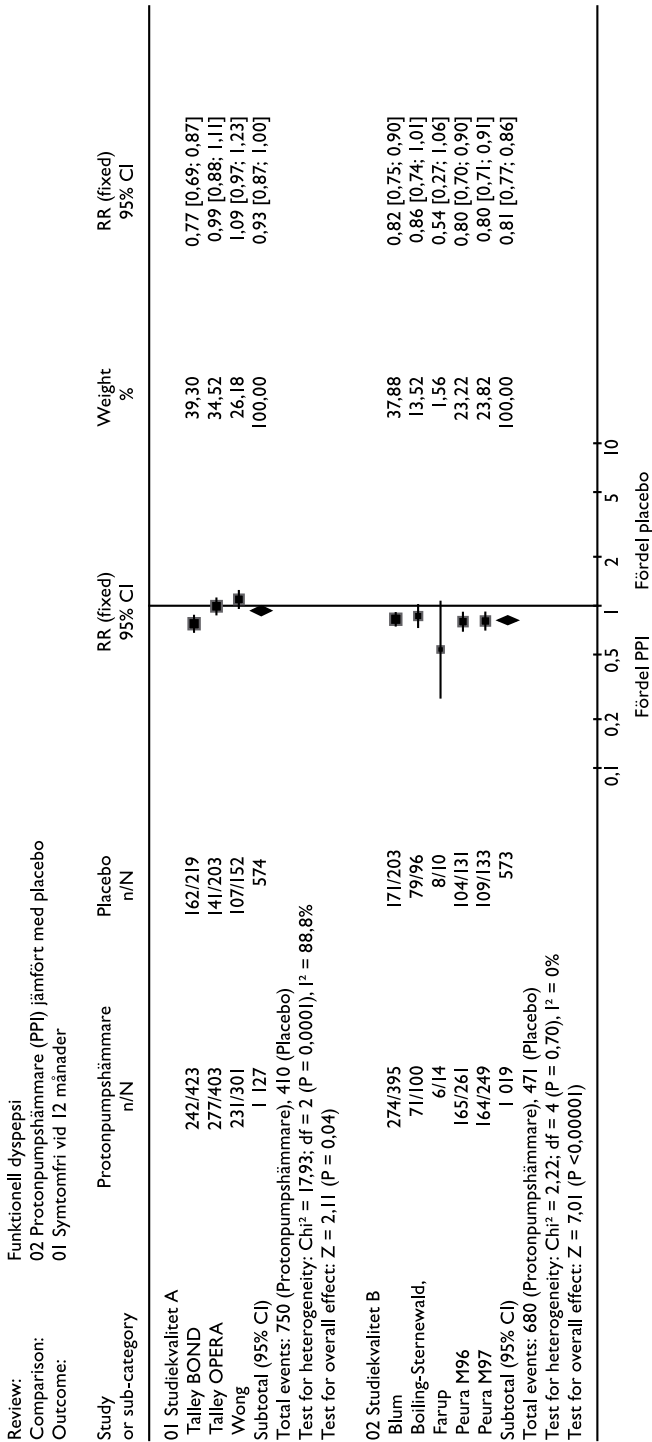
I den ekonomiska analysen konstaterades att användning av protonpumpshämmare vid funktionell dyspepsi medför höga kostnader, i genomsnitt 278 amerikanska dollar per månad per symtomfri person, vid en beräknad läkemedelskostnad av 90 amerikanska dollar per månad och patient. Den begränsade effekten av protonpumpshämmare om endast studier av hög studiekvalitet inkluderas i metaanalysen, och

tillämpning av priser i dollar vid beräkning av kostnadseffektivitet, medför tveksamheter både från klinisk utgångspunkt och angående kostnadseffektivitet för användning av protonpumpshämmare vid funktionell dyspepsi.

Review: Funktionell dyspepsi
 Comparison: 01 Protonpumpshämmare (PPI) och antibiotika jämfört med placebo
 Outcome: 01 Symtomfri vid 12 månader



Figur 4.1 Metaanalys – medicin [8]. Kompletterande metaanalys för projektet utförd av Bengt Brorsson, SBU.



Figur 4.2 Metaanalys – ekonomi [7]. Kompletterande metaanalys för projektet utförd av Bengt Brorsson, SBU.

Tabell 4.1 Funktionell dyspepsi – systematiska litteraturöversikter inkluderade i slutlig analys.

Författare År Referens	Syfte och frågeställningar	Antal studier inkluderade i slutbedömningen
Moayyedi et al 2004 [7]	Att utvärdera effekten av de 6 klasser av läkemedel (antacida, H2RA, PPI, motorikstimulerande medel, diverse mucosaskyddande medel) jämfört med placebo	67, enbart randomiserade kontrollerade studier
Moayyedi et al 2005 [8]	Att bestämma effekten av <i>H. pylori</i> -eradikering på dyspeptiska symtom hos patienter med icke-ulcus dyspepsi jämfört med placebo	21, enbart randomiserade kontrollerade studier

H2RA = Histamin-2-receptorantagonister
PPI = Protonpumpshämmare

Effektmått	Resultat	Bevisvärde
<p>Förbättring av</p> <p>1. Dyspepsisymtomindex: a. individuell b. global</p> <p>2. Livskvalitetsindex (QoL) baserad på Psychological Well Being Index (PGWB), Short Form 36 (SF-36)</p> <p>3. Uppgifter om biverkningar av läkemedelsbehandling</p>	<p>Enligt metaanalys: Signifikant positiv effekt:</p> <p>1. Medel som hämmar salt-syraproduktion i magsäcken.</p> <p>Säkerställd effekt föreligger ej.</p> <p>2. Medel som stimulerar motoriken i magsäcken.</p> <p>Läkemedel som inte är registrerade i Sverige har inte inkluderats i granskningen</p>	<p>Högt</p> <p>Vid bedömning av evidensstyrka har publication bias beaktats vilket ger följande evidensstyrka:</p> <p>1. Lågt 2. Lågt</p>
<p>% <i>H. pylori</i>-eradikering.</p> <p>Effekt av <i>H. pylori</i>-eradikering på QoL.</p> <p>Biverkningar</p>	<p>1. <i>H. pylori</i> ger relativ riskreducering av 10% jfr med placebo, "number needed to treat" = 14.</p> <p>2. Ingen signifikant påverkan på QoL.</p> <p>3. Högre förekomst av diarréer i <i>H. pylori</i>-gruppen än i placebogruppen (14–28% jfr med 9–10%)</p>	<p>Högt</p> <p>Vid bedömning av evidensstyrka har publication bias beaktats vilket ger följande evidensstyrka:</p> <p>1. Lågt 2. Medelhögt: Flertalet patienter har ingen effekt av sådan behandling eller är inte infekterade med <i>H. pylori</i></p>

Tabell 4.2 Funktionell dyspepsi – ekonomiska aspekter.

Författare År, referens Land	Typ av studie	Typ av behandling	Typ av kontroll
Moayyedi et al 2004 [7] USA	Metaanalys, systematisk litteraturgranskning, kombinerad med modell- studie	Protonpumps- hämmare vid funktionell dyspepsi	Placebo

Resultat	Kommentar	Bevisvärde
Om kostnad 90 US\$ för proton-pumpshämmare per månad blir kostnaden per symtomfri månad 278 US\$, men möjligen 517 US\$. Generika för 19,99 US\$ ger en kostnad av 57 US\$ per dyspepsifri månad	Utförlig känslighetsanalys	Medelhögt

Referenser

1. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466-79.
2. Colin-Jones DG, Bloom B, Bodemar G, Crean G, Freston J, Gugler R, et al. Management of dyspepsia: report of a working party. *Lancet* 1988;1:576-9.
3. Talley NJ, Colin-Jones D, Koch KL, Koch M, Nyrén O, Stanghellini V. Functional dyspepsia: a classification with guidelines for diagnosis and management. *Gastroenterol Int* 1991;4:145-60.
4. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45 Suppl 2:II37-42.
5. Tack J, Demedts I, Dehondt G, Caenepeel P, Fischler B, Zandeck M, Janssens J. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2002;122:1738-47.
6. SBU. Ont i magen – metoder för diagnos och behandling av dyspepsi. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2000. SBU-rapport nr 150.
7. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001960.
8. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002096.
9. Saunders JH, Oliver RJ, Higson DL. Dyspepsia: incidence of non-ulcer dyspepsia in a controlled trial of ranitidine in general practice. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:665-8.
10. Kelbaek H, Linde J, Eriksen J, Mungaard S, Moesgaard F, Bonnevie O. Controlled clinical trial of treatment with cimetidine for non-ulcer dyspepsia. *Acta Med Scand* 1985;217:281-7.
11. Nesland AA, Berstad A. Effect of cimetidine in patients with non-ulcer dyspepsia and erosive prepyloric changes. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:629-35.
12. Olubuyide IO, Ayoola EA, Okubanjo AO, Atoba MA. Non-ulcer dyspepsia in Nigerians clinical and therapeutic results. *Scand J Gastroenterol [Suppl]* 1986; 124:83-7.
13. Singal AK, Kumar A, Broor SL. Cimetidine in the treatment of non-ulcer dyspepsia: results of a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 1989;11:390-7.
14. Müller P, Hotz J, Franz E, Simon B. Ranitidine in the treatment of non-ulcer dyspepsia. A placebo-controlled study in the Federal Republic of Germany. *Arzneimittelforschung* 1994;44:1130-2.
15. Hansen JM, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. Placebo-controlled trial of cisapride and nizatidine in unselected patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998;93:368-74.

16. Hadi S. Clinical investigation of ranitidine in patients with gastritis. *Clin Ther* 1989;11:590-4.
17. Delattre M, Malesky M, Prinzie A. Symptomatic treatment of non-ulcer dyspepsia with cimetidine. *Curr Ther Res* 1985;37:980-91.
18. Blum AL, Arnold R, Stolte M, Fischer M, Koelz HR. Short course acid suppressive treatment for patients with functional dyspepsia: results depend on *Helicobacter pylori* status. The Frosch Study Group. *Gut* 2000;47:473-80.
19. Gotthard R, Bodemar G, Brodin U, Jonsson KA. Treatment with cimetidine, antacid, or placebo in patients with dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:7-18.
20. Wong WM, Wong BC, Hung WK, Yee YK, Yip AW, Szeto ML, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole for the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients. *Gut* 2002;51:502-6.
21. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P, Duckworth M, Raisanen P, Pap A, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1055-65.
22. Peura DA, Kovacs TO, Metz DC, Siepmann N, Pilmer BL, Talley NJ. Lansoprazole in the treatment of functional dyspepsia: two double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Med* 2004;116:740-8.
23. Farup PG, Hovde O, Torp R, Wetterhus S. Patients with functional dyspepsia responding to omeprazole have a characteristic gastro-oesophageal reflux pattern. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:575-9.
24. Bolling-Sternevald E, Lauritsen K, Aalykke C, Havelund T, Knudsen T, Unge P, et al. Effect of profound acid suppression in functional dyspepsia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1395-402.
25. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, van Zanten SV, Labenz J, Stolte M, et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1875-81.
26. Agorastos I, Akriviadis E, Goulis G. Effect of cisapride in nonulcer dyspepsia: a placebo-controlled trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 1991;49:870-7.
27. al-Quorain A, Larbi EB, al-Shedoki F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cisapride in Saudi Arabs with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:531-4.
28. Champion MC, MacCannell KL, Thomson AB, Tanton R, Eberhard S, Sullivan SN, Archambault A. A double-blind randomized study of cisapride in the treatment of nonulcer dyspepsia. *Can J Gastroenterol* 1997;11:127-34.
29. Chung JM. Cisapride in chronic dyspepsia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993;195:11-4.
30. Creyten G. Effect of the non-antidopaminergic drug cisapride on post-

- prandial nausea. *Curr Ther Res Clin Exp* 1984;36:1063-70.
31. de Groot GH, de Both PS. Cisapride in functional dyspepsia in general practice. A placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:193-9.
32. De Nutte N, Van Ganse W, Witterhulghé M, Defrance P. Relief of epigastric pain in nonulcer dyspepsia: controlled trial of the promotility drug cisapride. *Clin Ther* 1989;11:62-8.
33. Deruyttere M, Lepoutre L, Heylen H, Samain H, Pennoit H. Cisapride in the management of chronic functional dyspepsia: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 1987;10:44-51.
34. François J, De Nutte NJ. Nonulcer dyspepsia: Effect of the gastrointestinal prokinetic drug cisapride. *Curr Ther Res* 1987;41:891-8.
35. Hannon R. Efficacy of cisapride in patients with nonulcer dyspepsia. A placebo-controlled study. *Curr Ther Res* 1987;42:814-22.
36. Holtmann G, Gschossmann J, Mayr P, Talley NJ. A randomized placebo-controlled trial of simethicone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1641-8.
37. Jian R, Ducrot F, Ruskone A, Chaussade S, Rambaud JC, Modigliani R, et al. Symptomatic, radionuclide and therapeutic assessment of chronic idiopathic dyspepsia. A double-blind placebo-controlled evaluation of cisapride. *Dig Dis Sci* 1989;34:657-64.
38. Kellow JE, Cowan H, Shuter B, Riley JW, Lunzer MR, Eckstein RP, et al. Efficacy of cisapride therapy in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:153-60.
39. Rösch W. Cisapride in non-ulcer dyspepsia. Results of a placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:161-4.
40. Testoni PA, Bagnolo F, Buizza M, Masci E, Toti GL, Spinelli A, Manzi G. Effectiveness of cisapride in gastric ulcer. Results of a double-blind randomized trial versus ranitidine and versus cisapride plus ranitidine. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:5-9.
41. Wood SF, Penney SC, Cochran KM. Cisapride in functional dyspepsia: a double-blind, placebo-controlled randomized trial in general practice patients. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993;195:5-10.
42. Zhen G, Yiping W, Qiong W, Pengcheng Z, Ling T. Chinese herbal therapy for functional dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD004066. DOI: 10.1002/14651858.DC004066.pub2.
43. Bekhti A, Rutgeerts L. Domperidone in the treatment of functional dyspepsia in patients with delayed gastric emptying. *Postgrad Med J* 1979;55 Suppl 1:30-2.
44. Yeoh KG, Kang JY, Tay HH, Gwee KA, Tan CC, Wee A, et al. Effect of cisapride on functional dyspepsia in patients with and without histological gastritis: a double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:13-8.
45. McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A, et al. Symptomatic benefit from eradicating

- Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1869-74.
46. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Racz I, Bolling-Sternevald E. Eradication of Helicobacter pylori in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. The Optimal Regimen Cures Helicobacter Induced Dyspepsia (ORCHID) Study Group. *BMJ* 1999;318:833-7.
47. Sheu BS, Lin CY, Lin XZ, Shiesh SC, Yang HB, Chen CY. Long-term outcome of triple therapy in Helicobacter pylori-related nonulcer dyspepsia: a prospective controlled assessment. *Am J Gastroenterol* 1996;91:441-7.
48. Dhali GK, Gar g PK, Sharma MP. Role of anti-Helicobacter pylori treatment in H. pylori-positive and cytoprotective drugs in H. pylori-negative, non-ulcer dyspepsia: results of a randomized, double-blind, controlled trial in Asian Indians. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:523-8.
49. Alizadeh-Naeeni M, Saberi-Firoozi M, Pourkhajeh A, Taheri H, Malekzadeh R, Derakhshan MH, Massarrat S. Effect of Helicobacter pylori eradication or of ranitidine plus metoclopramide on Helicobacter pylori-positive functional dyspepsia. A randomized, controlled follow-up study. *Digestion* 2002;66:92-8.
50. Bruley des Varannes S, Flejou JF, Colin R, Zaim M, Meunier A, Bidaut-Mazel C. There are some benefits for eradicating Helicobacter pylori in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1177-85.
51. Froehlich F, Gonvers JJ, Wietlisbach V, Burnand B, Hildebrand P, Schneider C, et al. Helicobacter pylori eradication treatment does not benefit patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2329-36.
52. Gisbert JP, Cruzado AI, Garcia-Gravalos R, Pajares JM. Lack of benefit of treating Helicobacter pylori infection in patients with functional dyspepsia. Randomized one-year follow-up study. *Hepatogastroenterology* 2004;51:303-8.
53. Greenberg PD, Cello JP. Lack of effect of treatment for Helicobacter pylori on symptoms of nonulcer dyspepsia. *Arch Intern Med* 1999;159:2283-8.
54. Hsu PI, Lai KH, Tseng HH, Lo GH, Lo CC, Lin CK, et al. Eradication of Helicobacter pylori prevents ulcer development in patients with ulcer-like functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:195-201.
55. Koelz HR, Arnold R, Stolte M, Fischer M, Blum AL. Treatment of Helicobacter pylori in functional dyspepsia resistant to conventional management: a double blind randomised trial with a six month follow up. *Gut* 2003;52:40-6.
56. Koskenpato J, Farkkila M, Sipponen P. Helicobacter pylori eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2866-72.
57. Malfertheiner P, J MO, Fischbach W, Layer P, Leodolter A, Stolte M, et al. Helicobacter pylori eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:615-25.
58. Miwa H, Hirai S, Nagahara A, Murai T, Nishira T, Kikuchi S, et al. Cure of Helicobacter pylori infection does not improve

symptoms in non-ulcer dyspepsia patients – a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:317-24.

59. Talley NJ, Vakil N, Ballard ED, 2nd, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999;341:1106-11.

60. Veldhuyzen van Zanten S, Fedorak RN, Lambert J, Cohen L, Vanjaka A. Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* positive, functional (nonulcer) dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1963-9.

5. *Helicobacter pylori*

5.1 *Helicobacter pylori* – diagnostik, resistensläge och behandling

Slutsatser

- Eradikering av *H. pylori* är effektivare vid högre grad av syrahämning i trippelbehandling (Evidensstyrka 2). Inom gruppen protonpumpshämmare kan vid ekvipotenta doser ingen skillnad i eradikeringsfrekvens påvisas (Evidensstyrka 1).
- Två veckors trippelbehandling mot *H. pylori*-infektion ger högre grad av eradikering jämfört med en veckas behandling vid ekvipotenta doser av protonpumpshämmare (Evidensstyrka 2), men skillnaden är inte så stor att nuvarande rekommendationer bör omprövas.

Bakgrund

Helicobacter pylori-infektionen överförs som regel i tidig barndom, med bl a dålig hygien och trångboddhet som riskfaktorer. Infektionen är livslång utan behandling. Prevalensen av *H. pylori*-infektion hos svenska patienter i åldern 30–50 år är cirka 30 procent. Andelen infekterade stiger kraftigt med ökande ålder i västvärlden, men detta beror inte på att individerna infekterats senare under livet, utan på att den äldre befolkningen i större utsträckning smittades som barn (då de hygieniska förhållandena var sämre). Denna observation benämns även som ett kohortfenomen. *H. pylori*-infektion är något vanligare bland män i vuxen ålder, däremot ser man ingen skillnad mellan könen hos barn [1]. Flertalet individer med *H. pylori*-infektion (minst 75 procent) får aldrig några kliniskt relevanta besvär av sin infektion.

Infektionen anses orsaka 95 procent av alla duodenalsår (magsår i tolvfingertarmen) och 70 procent av alla ventrikelsår (magsår i magsäcken) [2] och minst 70 procent av all magsäckscancer [3]. Av alla infekterade

individer beräknas att 10–20 procent någon gång under livet utvecklar ett magsår [2]. *H. pylori*-infektionen ger så småningom upphov till en så kallad corpusgastrit (kronisk inflammation i magsäckens slemhinna), som hos vissa individer blir så uttalad att det medför ett kliniskt problem (atrofisk gastrit med malabsorptionsbild dvs näringsupptagsstörning). Ett huvudproblem är att vi idag inte vet vilka av de infekterade som kommer att förbli symtomfria och vilka som kommer att utveckla magsårssjukdom, atrofisk gastrit eller cancer. Magsäckscancer är framför allt hos yngre patienter en ovanlig sjukdom. År 2003 rapporterades totalt 41 fall i hela landet hos individer under 50 år, incidensen (antalet nyinsjuknade) ökar sedan något med åldern, med start vid cirka 50 år. Det totala antalet fall av magsäckscancer i landet var 990 stycken år 2003. Om var tredje individ i landet är *H. pylori*-infekterad [4,5] hamnar den absoluta risken i Sverige (9 miljoner invånare) för *H. pylori*-infekterade individer att få en magsäckscancer runt 0,3 promille.

Diagnostik

Diagnostik av *H. pylori* kan idag göras på flera sätt från enkla test med helblod i öppenvårdssituationen till histologisk diagnostik på biopsi-material från magsäcken. Man delar vanligen upp dessa test i två grupper, direkta som kräver diagnostik med gastroskopi och indirekta som bygger på icke-invasiv teknik (man behöver inte gå in i kroppen med instrument).

Indirekta test – kräver inte gastroskopi

Urea-utandningstest eller andningstest är idag tillgängligt för såväl gastroenterologer som öppenvårdsläkare. Testet bygger på bakteriens ureasspjälkande förmåga och är således ett test för pågående infektion [6]. Specificiteten och sensitiviteten ligger kring 95 procent förutsatt att patienten varit utan syrahämmande behandling i minst en vecka innan testet utförs. Testet fungerar även utmärkt på barn och är ett tilltalade alternativ inom pediatriken. Falskt positiva test kan hänföras till produktion av ureas (enzym som spjälkar urinämne) hos andra bakterier, vilket kan förekomma vid t ex atrofisk gastrit med överväxt av luftvägsbakterier eller någon gång tarmbakterier i magsäcken.

Avföringstest har lanserats under senare år. Pålitligheten var initialt dålig men nyare test som bygger på monoklonala antikroppar har visat sig vara nästan lika pålitliga som urea-utandningstestet, dvs både specificitet och sensitivitet ligger över 90 procent i flertalet studier [7]. Dessa siffror gäller såväl vid påvisande av pågående infektion som vid uppföljning efter behandling.

Serologiska test bygger på påvisande av antikroppar i blodet, antingen som serum eller helblod. Antikropps nivåerna ligger ofta kvar under flera månader till år efter lyckad behandling, varför testet är mindre lämpligt att använda vid behandlingskontroll om man inte har tillgång till ett så kallat akutserum innan behandling (blodprov taget före) som referens vid titerförändring (förändring av antikropps nivåer). Felaktigt falskt positiva resultat har även rapporterats hos individer över 65 år. I denna åldersgrupp ökar förekomsten av atrofisk gastrit vilket i sin tur medför låga bakteriehalter i magslemhinnan hos dessa individer. Bakterierna är vid detta tillstånd för få för att låta sig påvisas med t ex odling/histologi eller andningstest (som då visar ett falskt negativt resultat). Serologiska test upptäcker således spår i form av kvarstående antikroppar mot bakterien efter det att bakterieantalet sjunkit till nivåer som inte påvisas med andra test. Serologiska snabbtester där helblod eller serum används har visat sig mindre pålitliga än så kallade ELISA-tester som utförs på mikrobiologiska laboratorier. Förfinad diagnostik baserad på blodprov med så kallad immunoblot kan användas för att öka säkerheten. De flesta ELISA-baserade test har en sensitivitet och specificitet mellan 80–90 procent [8]. Påvisande av antikroppar i urin eller saliv finns beskrivet men det är ännu för tidigt att uttala sig om pålitligheten eftersom antalet studier är få.

Det har även framförts att man genom kombinationer av olika tester (S-gastrin, S-pepsinogen) och *H. pylori*-status skulle kunna få information om atrofigrad (vävnadsminskning) i magslemhinnan, men tillförlitligheten och det kliniska värdet av dessa analyser är än så länge oklar. Dessa test används idag sporadiskt inom rutinsjukvården.

Direkta tester – kräver gastroskopi

Snabbdiagnostik med direkt påvisande av ureasaktivitet i biopsi från magsäckens slemhinna är en väletablerad metod där såväl kommersiella som egentillverkade test finns tillgängliga. Ofta (men inte alltid) sker omslag direkt, och vid omslag kan behandling inledas direkt vid gastroskopitillfället när sådan är indicerad. Metoden har en något lägre sensitivitet cirka 80 procent, dvs testet påvisar infektion i endast 80 procent av fallen när infektion föreligger.

Histologisk färgning av *H. pylori* är den metod som används som referensmetod ("gold standard") för värdering av tillförlitlighet av övriga test. Immunhistokemiska färgningsmetoder med specifika antikroppar ökar pålitligheten. Metoden ger även histologisk information från slemhinnan.

DNA-baserade metoder för påvisande av bakterien där även resistensinformation är möjlig att erhålla har blivit populärare med åren. Dessa metoder är ännu så länge vanligen endast tillgängliga vid etablerade forskningslaboratorier. Validering och ackreditering av de DNA-baserade metoderna är nödvändigt innan de kan implementeras fullt ut i kliniken.

Odling av biopsimaterial (provbitar från magslemhinnan) ingår fortfarande i arsenalen av diagnostiska test där framför allt möjligheten att erhålla resistensinformation (information om bakterien är motståndskraftig mot visst antibiotikum) är av värde för den behandlande läkaren. Framodlade bakterier kan även studeras avseende faktorer som påverkar deras sjukdomsalstrande förmåga och för epidemiologisk typning. Dessa möjligheter att få fram mer information om själva bakterien utnyttjas dock sällan av klinikern.

Resistensläge och behandling

Framgångsrik behandling av *H. pylori*-infektion är beroende av flera faktorer där vi endast har haft möjlighet att bedöma värdet av ett fåtal. Resistensutvecklingen hos *H. pylori* har ökat i många länder under senare år, samtidigt som antalet randomiserade behandlingstudier har

minskat. De resultat som inkluderas i rapporter från tidigare studier kan därför leda till felaktiga beslut om dessa tillämpas i dagens behandlingsrekommendationer. Förekomsten av antibiotikaresistenta stammar av *H. pylori* i Sverige är dock för närvarande låg vilket innebär att det inte föreligger någon anledning att generellt ändra nuvarande rekommendationer där dessa antibiotika ingår [9]. I de två studier där eradikeringsfrekvens vid resistens studerades i systematiska översiktsartiklar redovisades endast poolade analyser och dessa uppfyllde således inte inkluderingskraven [10,11].

Dosen antibiotika (klaritromycin) vid *H. pylori*-eradikering fanns endast studerat i en artikel. Gisbert och medarbetare rapporterar i en metaanalys, 22 studier där en veckas trippelbehandling inkluderande protonpumpshämmare (PPI) och klaritromycin med antingen amoxicillin eller metronidazol jämförs [12]. I denna systematiska översikt jämförs inte olika doser i huvudstudien utan i en underanalys och inte som direkt jämförelse mellan olika doser av klaritromycin. Sammanfattningsvis finns dock visst stöd för användning av en lägre dos klaritromycin (250 mg x 2) vid kombinationsterapi med PPI och metronidazol.

Beredningar med vismut finns för närvarande inte registrerade för behandling av *H. pylori* i Sverige. Vi har därför inte inkluderat de studier som omfattar kvadrupelbehandling (innehållande fyra olika läkemedel) med denna substans och där jämförelse med trippelbehandling (innehållande tre olika läkemedel) utan vismut studerades. Samtliga av de studier som selekterades där kvadrupelbehandling jämfördes med trippelbehandling innehöll vismut som tillägg. Av samma skäl har vi inte bedömt behandling vid utebliven eradikering vid första behandlingsförsöket, så kallad "second line"-terapi, då inga studier fanns att tillgå där inte vismut ingick som del i behandlingen vid ett nytt försök att eradikera bakterien.

Frågeställningar

Uppdraget har begränsats till sökningar av publicerade systematiska översikter med metaanalys och där sådana saknas, RCT för perioden efter föregående SBU-rapport dvs efter 1 januari 1999 fram till 30 september 2005.

Följande frågeställningar har analyserats:

1. Ökar eradikeringsfrekvensen av *H. pylori* vid ökad syrahämning i trippelterapi?
2. Skiljer sig eradikeringsfrekvensen av *H. pylori* åt vid ekvipotenta doser av PPI i trippelbehandling om behandlingen utsträcks från en till två veckor?

Litteratursökning

H. pylori-behandling och behandling av *H. pylori* vid ulcussjukdom är så intimt förknippade i litteraturen att sökningen för dessa två områden gjordes simultant. Man fann efter exklusion av dubletter, rapporter skrivna på andra språk än engelska samt rapporter vars inriktning inte primärt berörde eradikering av *H. pylori* och/eller ulcussjukdom 55 rapporter. Efter exklusion enligt på förhand fastlagda kriterier kvarstod 32 publikationer [10–41] som kvalitetsbedömdes enligt särskild granskningsmall (se Bilaga 3, www.sbu.se/dyspepsireflux). Elva av ovanstående 32 publikationer ingick i den slutliga granskningen efter konsensus i granskningsgruppen och av dessa behandlas åtta i detta avsnitt (Tabell 5.1). Exkluderade publikationer med angiven orsak till exkludering framgår av bilaga på SBU:s hemsida www.sbu.se/dyspepsireflux.

Resultat

1. Ökar eradikeringsfrekvensen vid ökad syrahämning i trippelterapi?

- Eradikering av *H. pylori* är effektivare om protonpumpshämmare (PPI) används istället för histamin-2-receptorantagonister (H2RA) i trippelbehandling (Evidensstyrka 2).
- Inom gruppen protonpumpshämmare kan ingen skillnad påvisas vid ekvipotenta doser (Evidensstyrka 1). Att behandla med protonpumpshämmare innan eradikeringsbehandling inleds påverkar inte behandlingsresultatet (Evidensstyrka 2).

- Man får en bättre eradikeringsfrekvens om dosen protonpumpshämmare dubblas i trippelbehandling som inkluderar klaritromycin och amoxicillin (Evidensstyrka 2).

Studier av hur eradikeringsfrekvens påverkas av syrahämning redovisas i tio systematiska översiktsartiklar varav åtta ansågs som mest relevanta. Huvudeffektåtgång i samtliga översikter var frekvens av *H. pylori*-eradikering efter behandling. Gisbert och medarbetare redovisar resultat från studier där PPI jämförs med H2RA, båda i kombination med samma antibiotika [21]. Tjugo RCT uppfyllde kriterierna och man fann vid jämförelse att PPI var effektivare jämfört med H2RA vid beräkning enligt intention-to-treat-analys (ITT) (OR = 1,37; 95% KI 1,13–1,66). Motsvarande siffror för ”per protokoll”(PP)-studier var OR = 1,5 (95% KI 1,15–1,97). Syrahämmarna i samtliga studier förskrevs i normal dos. Tolv RCT inkluderades i en annan studie av Gisbert och medarbetare där man utförde metaanalys av studier inkluderande olika PPI i kombination med antibiotika [22]. Ingen skillnad kunde påvisas mellan rabeprazol-baserade terapier och terapier baserade på omeprazol eller lansoprazol (OR = 1,15; 95% KI 0,93–1,42). Subanalyser jämförande låg dos rabeprazol och standarddos hos övriga PPI visade ingen skillnad. I en tredje metaanalys av Gisbert och medarbetare jämfördes pantoprazol-baserade terapier inkluderande två antibiotika med övriga PPI (omeprazol eller lansoprazol) och samma antibiotika [23]. Ingen statistisk signifikant skillnad kunde påvisas (OR = 1,0; 95% KI 0,61–1,64), vilket inte heller Vergara och medarbetare kunde påvisa mellan lansoprazol, rabeprazol och omeprazol när dessa jämfördes i 14 inkluderade studier (OR = 0,91; 95% KI 0,69–1,21, OR = 0,81; 95% KI 0,58–1,15, OR = 0,77; 95% KI 0,48–1,22) [41]. Studien var mycket välgjord där anledning till och listning av exkluderade studier framgick. Eesomeprazol-baserade terapier (som initialt förutspåddes kunna ha bättre effekt mot *H. pylori* än andra PPI-baserade alternativ) visade ingen skillnad när kombination med två antibiotika jämfördes med omeprazol och samma antibiotika (OR = 1,19; 95% KI 0,81–1,74) [26].

Janssen och medarbetare utförde en metaanalys av studier där inverkan av PPI före eradikeringsbehandling studerades [32]. Nio studier där såväl trippel- som kvadrupelbehandlingar med eller utan förbehandling med

PPI inkluderades. Poolade analyser visade exakt samma eradikeringsfrekvens, dvs ingen skillnad kunde påvisas. Samma resultat erhöles vid subanalyser av patienter med magsår respektive dyspepsi.

Singel eller dubbel dos PPI i kombination med två antibiotika jämfördes i en metaanalys av Vallve och medarbetare [38]. Tretton studier med totalt 2 391 patienter inkluderades. Dubbel dos PPI visade sig vara effektivare än singeldos i ITT-analys om PPI kombinerades med klaritromycin och amoxicillin (OR = 1,73; 95% KI 1,38–2,18). Jämförande siffror i PP-analys var OR 2,15 (95% KI 1,85–2,81). Ingen statistisk signifikant skillnad kunde dock påvisas om PPI kombinerades med klaritromycin och metronidazole (OR = 0,99; 95% KI 0,50–1,92).

2. Skiljer sig eradikeringsfrekvensen av *H. pylori* vid ekvipotenta doser av PPI i trippelbehandling om behandlingen utsträcks från en till två veckor?

- Två veckors trippelbehandling med PPI och två antibiotika ger bättre resultat av eradikering jämfört med en veckas behandling (Evidensstyrka 2).

Behandlingstidens längd vid trippelbehandling studerades i en metaanalys inkluderande 13 studier av Calvet och medarbetare [13]. Såväl randomiserade publicerade studier som abstrakt ingick men enbart med PPI som syrahämmare i kombination med antibiotika (metronidazol, amoxicillin, eller klaritromycin). En signifikant högre eradikeringsfrekvens erhöles vid två veckors behandling jämfört med en veckas. Även 10 dagars behandling ingick i analysen men där fann man ingen signifikant skillnad vid direkt jämförelse med 14 dagars behandling. Resultaten i metaanalysen [13] baseras på studier från länder i sydeuropa, USA och Asien där situationen är annorlunda jämfört med Sverige med ett högre antal resistenta stammar. Med hänvisning till det goda resistensläge vi har i Sverige finns det i dagsläget ingen anledning att här i landet ändra nuvarande behandlingsstrategi med en veckas terapi [9]. Detta stöds också av att en veckas *H. pylori*-eradikering med trippelterapi utan efterföljande syrahämmande behandling ger tillfredsställande läkning vid ulcus duodeni (se även Avsnitt 5.2).

5.2 Behandling av *Helicobacter pylori* vid ulcussjukdom

Slutsatser

- Behandling mot *H. pylori*-infektionen minskar betydligt risken för återfall av duodenalsår (sår i tolvfingertarmen) (Evidensstyrka 1) respektive ventrikelsår (sår i magsäcken) (Evidensstyrka 1).
- Det finns ingen skillnad i risken för återfall av duodenalsår om man jämför *H. pylori*-eradikering utan efterföljande kontinuerlig underhållsbehandling med syrahämmande medicin mot kontinuerlig underhållsbehandling, med syrahämmande medicin utan föregående *H. pylori*-eradikering (Evidensstyrka 1). Det saknas evidensunderlag för att dra motsvarande slutsats angående risken för återfall av ventrikelsår.
- När det gäller att förhindra en ny blödning efter en episod av blödande magsår, är behandling mot *H. pylori* effektivare än enbart syrahämmande behandling (Evidensstyrka 1). Slutsatsen gäller inte patienter med samtidig NSAID-behandling.
- Vid duodenalsår men inte vid ventrikelsår påskyndas sårhäkning av 1–2 veckors behandling mot *H. pylori*-infektionen jämfört med om endast syrahämmande terapi ges (Evidensstyrka 1).
- Vid sår i tolvfingertarmen ger en veckas trippelterapi utan efterföljande syrahämmande behandling jämfört med 1 veckas trippelterapi med 2–3 veckors efterföljande syrahämmande behandling samma grad av sårhäkning (Evidensstyrka 3) respektive symptomkontroll (Evidensstyrka 3). Det saknas underlag för att dra motsvarande slutsatser avseende ventrikelsår.

Bakgrund

Magsårsjukdomen (ulcussjukdomen) förekommer i två former, ulcus ventrikuli (UV, sår i magsäcken, ventrikelsår) och ulcus duodeni (UD, sår i tolvfingertarmen, duodenalsår), samt ibland som en kombination av de båda. Att ulcussjukdomen är intimt förknippad med förekomst av *H. pylori* upptäcktes så sent som på 1980-talet och belönades med Nobelpris 2005. Efter denna epokgörande upptäckt har framgångsrik behandling mot *H. pylori* för första gången inneburit möjlighet till permanent bot med ett minimum av biverkningar från det gissel som magsårsjukdomen utgjort under knappt två århundraden.

Ulcussjukdom är emellertid fortfarande ett vanligt tillstånd. Studier uppskattar förekomsten av ulcus i befolkningen till mellan 4 och 6 procent i Skandinavien [42–44]. Incidens av både duodenalsår [45] och ventrikelsår [46] var tidigare högre hos män än kvinnor i Skandinavien men idag finns ingen skillnad i detta avseende [47].

Risken för komplikationer vid ulcussjukdom är betydande. Helt färska data visar att blödande magsår drabbar cirka 40–50 per 100 000 invånare i vårt land årligen med en dödlighet på cirka 6 procent. Detta medför förutom stort mänskligt lidande även avsevärda samhällskostnader.

Drygt sex år har gått sedan SBU:s rapport ”Ont i magen – metoder för diagnos och behandling av dyspepsi” publicerades i maj 2000 [48]. Rapportens målsättning vad avser behandling av *H. pylori* var att utvärdera hur olika behandlingsalternativ påverkar eradikeringsfrekvensen av *H. pylori*, sårhäkning, benägenhet till återfall och komplikationer i form av blödning/perforation vid duodenalsår (UD) respektive ventrikelsår (UV). Resultaten från den rapporten sammanfattas i Faktaruta 5.1.

Frågeställningar

I föreliggande rapport har uppdraget begränsats till sökningar av publicerade systematiska översikter med metaanalys och där sådana saknas RCT för perioden efter föregående SBU-rapport, dvs efter 1 januari 1999

fram till 30 september 2005. NSAID-relaterad ulcussjukdom är föremål för utredning i andra sammanhang och omfattas inte av analysen. Nedanstående frågeställningar är med ovan beskrivna begränsningar föremål för analys:

1. Ger behandling mot *H. pylori* jämfört med syrahämmande terapi bättre effekt avseende sårhäkning vid ulcus duodeni?
2. Ger behandling mot *H. pylori* jämfört med syrahämmande terapi bättre effekt avseende sårhäkning vid ulcus ventrikuli?
3. Ger behandling mot *H. pylori* vid ulcus duodeni minskad risk att återinsjukna i ulcus?
4. Ger behandling mot *H. pylori* vid ulcus ventrikuli minskad risk att återinsjukna i ulcus?
5. Kan behandling av *H. pylori* efter episod av blödande ulcus minska risken att på nytt insjukna i ulcusblödning?
6. Räcker en veckas trippelbehandling utan efterföljande syrahämmande terapi för ulcusläkning och symtomkontroll vid ulcus duodeni respektive ulcus ventriculi?

Litteratursökning

Referenser till publicerade systematiska översikter med metaanalyser söktes för perioden 1 januari 1999 till 30 september 2005 (Se Bilaga 2, www.sbu.se/dyspepsireflux). Frågeställningarna ”Räcker en veckas trippelbehandling utan efterföljande syrahämmande terapi för ulcusläkning och symtomkontroll?” respektive ”Minskar recidivfrekvensen av ulcus duodeni ytterligare genom att utsträcka trippelbehandlingen mot infektion med *H. pylori* från 1 till 2 veckor?” fanns inte studerade i de funna systematiska översikterna. Därför utvidgades sökningen under ovanstående tidsperiod till RCT enligt sökning 2.

Sökning 1 (systematiska översikter)

Från sökning 1 kvarstod 55 publikationer efter exklusion av dubletter, rapporter skrivna på andra språk än engelska samt rapporter vars inriktning inte primärt berörde eradikering av *H. pylori* och ulcussjukdom. Publikationer med fokus på ekonomisk modellanalys, NSAID-relaterad ulcussjukdom eller barn exkluderades också i enlighet med uppdragsbeskrivningen. Därmed kvarstod 32 publikationer [10–41] som kvalitetsbedömdes enligt särskild granskningsmall (se Bilaga 3, www.sbu.se/dyspepsireflux). Elva av ovanstående 32 publikationer kvarstod därefter i den slutliga granskningen efter konsensus i granskningsgruppen. Tre av dessa berörde ulcusbekämpning, risken att återinsjukna i ulcus respektive risken att på nytt insjukna i ulcusblödning (Tabell 5.2) och åtta eradikeringsfrekvens av *H. pylori* efter terapi mot *H. pylori*-infektionen (Tabell 5.1). Exkluderade publikationer med angiven orsak till exkludering framgår av Bilaga 4 på SBU:s hemsida, www.sbu.se/dyspepsireflux.

Sökning 2 (randomiserade kontrollerade studier)

Av 457 funna referenser valdes bara de som jämfört en veckas trippelterapi (syrahämmare + 2 antibiotika) alternativt duplexterapi (syrahämmare + 1 antibiotika) utan efterföljande syrahämmande behandling mot en veckas trippelterapi, alternativt duplexterapi med efterföljande syrahämmande behandling samt två veckors trippelterapi, alternativt duplexterapi mot en veckas trippelterapi, alternativt duplexterapi. Därvid återstod 24 referenser [49–72]. Sexton av dessa exkluderades av skäl som anges i Bilaga 4 på SBU:s hemsida, www.sbu.se/dyspepsireflux. I den slutliga analysen ingick åtta studier (Tabell 5.3). Fyra av dessa hade jämfört en veckas trippelterapi/duplexterapi utan efterföljande syrahämmande behandling med en veckas trippelterapi/duplexterapi med efterföljande syrahämmande behandling avseende sårhäkning och/eller symptomkontroll [53,61,70,71]. Fyra studier jämförde en veckas trippelterapi/duplexterapi med två veckors trippelterapi avseende sårhäkning och/eller symptomkontroll [54,60,66,69].

Resultat

1. Ger behandling mot *H. pylori*, jämfört med enbart syrahämmande terapi, bättre effekt avseende sårhäkning vid ulcus duodeni?

- Sårhäkning inom 1–3 månader vid duodenalsår påskyndas (om än i liten grad) av 1–2 veckors *H. pylori*-eradikering med syrahämmande terapi i kombination med antibiotika (Evidensstyrka 1).
- En veckas *H. pylori*-eradikering med trippelterapi **utan** efterföljande syrahämmande behandling ger tillfredsställande ulcushäkning (Evidensstyrka 3) och symtomkontroll (Evidensstyrka 3).

Sårhäkning vid ulcus duodeni efter eradikering av *H. pylori* jämfört med enbart syrahämmande behandling har jämförts i en systematisk översikt med litteratursökningar t o m 2003 [15]. I den slutliga analysen ingick 34 RCT (totalt 3 910 patienter). Flera olika varianter av *H. pylori*-eradikering ingick med behandlingstid mellan 1–2 veckor (15 studier PPI + antibiotika (duplex eller trippel, en klaritromycin monoterapi, 3 studier H2RA + 2 antibiotika, 9 studier vismut + 2 antibiotika och 3 PPI + vismut + 2 antibiotika samt 3 studier med ranitidin vismutcitrat + 1 antibiotikum)). Syrahämmande terapi fortsatte därefter vanligen 4–6 veckor i både interventions- och kontrollgrupperna. Sårhäkning (uppföljning 1–4 månader) rapporterades till i snitt 83 procent efter *H. pylori*-eradikering och 81 procent för kontrollgruppen med en liten men signifikant fördel för eradikering (relativ risk för inte läkt duodenalsår var 0,66 (95% KI 0,58–0,76)).

Endast en systematisk översikt analyserade effekten på sårhäkning vid olika modeller för eradikering (duplex, trippel respektive kvadrupel) [34]. Den primära avsikten var att jämföra effekten av *H. pylori*-eradikering vid UD respektive UV. Författarna begränsade sökningarna till studier som inkluderat både UD och UV i samma undersökning samt till eradikeringsmodeller där PPI ingick. Den slutliga analysen baserades på 11 studier (endast duplex- eller trippelterapi med totalt 1 379 patienter). Endast 4 av de 11 studierna klassificerades som RCT. Läkingsgrad (efter 4–12 veckor) var 92,5 procent (95% KI 90,5–94,4) för alla behandlingsmodeller sammanslagna. För duplex- respektive trippelterapi var

motsvarande läkningsfrekvens 90 procent (95% KI 93–87) respektive 96 procent (95% KI 98–93). Eftersom man fann en statistiskt signifikant heterogenitet mellan studierna utfördes ingen metaanalys (oddskvot) för sårläkning.

Endast en systematisk översikt analyserade specifikt effekten på ulcus-symtom efter *H. pylori*-eradikering (inklusive trippelterapi med PPI) [15] men inte separat för UD. Två små studier varav en med ventrikelulcus och en där både duodenal- och ventrikelulcus ingick. Patienter som fick behandling med PPI eller vismut + 2 antibiotika var symtomfria i 49 procent jämfört med 32 procent av dem som endast fick syrahämmande terapi, men denna skillnad var inte statistiskt signifikant (RR = 0,86; 95% KI 0,42–1,74).

Biverkningar var däremot vanligare vid *H. pylori*-eradikering (RR = 2,31; 95% KI 1,75–3,07) ("number needed to harm" (NNH) = 11; 95% KI 8–17) speciellt diarré (RR) = 2,83; 95% KI 2,07–3,88) (NNH = 20; 95% KI 14–25) men inte hudutslag (RR = 1,29; 95% KI 0,72–2,33) (NNH = 100; 95% KI = 50–∞).

Frågan om en veckas PPI i kombination med antibiotika med eller utan efterföljande syrahämning räcker för ulcusläkning vid UD fanns inte specifikt studerad i någon av de systematiska översikter som ingick i det slutliga urvalet. Frågeställningen var dock studerad i fyra studier vid ulcus duodeni [53,54,70,71]. Ingen signifikant skillnad kunde påvisas (Tabell 5.3). Tre av dessa studier bedömdes ha medelhögt bevisvärde [53,54,71]. Ingen av studierna enligt ovan har utförts med utgångspunkt att analysera eventuella könsskillnader.

2. Ger behandling mot *H. pylori*, jämfört med enbart syrahämmande terapi, bättre effekt avseende sårläkning vid ulcus ventrikuli?

- Vad gäller sårläkning vid ventrikelsår finns inga fördelar med *H. pylori*-eradikering jämfört med enbart syrareducerande terapi (Evidensstyrka 1).

- Det saknas systematiska översikter och enskilda RCT vilka specifikt studerat om en veckas *H. pylori*-eradikering med trippelterapi utan efterföljande syrahämmande behandling ger tillfredsställande ulcusläkning och symptomkontroll vid ulcus ventrikuli varför dessa frågor inte kan besvaras.

Sårsläkning vid ventrikelsår analyserades även i den tidigare beskrivna systematiska översikten av Ford och medarbetare [15]. I den slutliga analysen ingick 13 RCT med totalt 1 469 patienter identifierade t o m 2003. Behandlingstiden mot *H. pylori* varade mellan 1–2 veckor i studierna och terapin med syrahämmande läkemedel fortsatte vanligen 2–6 veckor, förutom i två studier, i både interventions- och kontrollgrupperna. Elva studier jämförde PPI + antibiotika (duplex eller trippel) mot enbart PPI och två studier jämförde ranitidin vismutcitrat + 2 antibiotika (kvadrupelbehandling) mot enbart ranitidin vismutcitrat.

Sårsläkning (uppföljning 1–3 månader) rapporterades till i medeltal 78 procent efter *H. pylori*-eradikering och 86 procent efter icke eradikering. Man fann ingen statistiskt signifikant fördel av *H. pylori*-eradikering, relativ risk för icke läkt ventrikelsår var 1,32 (95% KI 0,92–1,90).

Separata analyser för sårsläkning efter olika eradikeringsterapier (t ex trippel-/duplex-/kvadrupelterapi) jämfört med icke eradikering eller jämförelse mellan olika varaktighet av syrahämmande terapi utfördes inte.

Endast en systematisk översikt analyserade effekten på sårsläkning vid olika eradikeringsterapier [34] (se ovan motsvarande avsnitt för ulcus duodeni). Analysen baserades på 11 studier (endast duplex- eller trippelterapi ingick med 723 patienter) varav endast fyra klassificerades som RCT. Läkingsgrad av ulcus ventrikuli (efter 4–12 veckor) var 87 procent (95% KI 84–91) för alla behandlingsmodeller sammanslagna. För duplex- respektive trippelterapi var motsvarande läkningsfrekvens 86 procent (95% KI 91–83) respektive 88 procent (95% KI 94–84). Eftersom man fann en statistiskt signifikant heterogenitet mellan studierna utfördes ingen metaanalys (oddskvot) för sårsläkning.

Ingen systematisk översikt har renodlat analyserat ulcussymtom eller biverkningar med eller utan *H. pylori*-eradikering vid ventrikelsår (se avsnitt under duodenalsår).

Frågan om en veckas PPI i kombination med antibiotika räcker för ulcusläkning vid ulcus ventrikuli fanns inte specifikt studerad i någon av de systematiska översikter som ingick i det slutliga urvalet. Frågeställningen var inte heller studerad i direkt jämförande studier i någon av de referenser som identifierats under litteratursökningen av enskilda RCT.

Ingen av studierna enligt ovan har utförts med utgångspunkt att analysera eventuella könsskillnader.

3. Ger behandling mot *H. pylori* vid ulcus duodeni minskad risk att återinsjukna i ulcus?

- *H. pylori*-eradikering under 1–2 veckor reducerar starkt risken för återfall i duodenalsår jämfört med endast syrahämmande terapi till ulcusläkning utan efterföljande underhållsbehandling med syrahämning (Evidensstyrka 1). Det finns dock ingen skillnad i risk för återfall mellan *H. pylori*-eradikering respektive kontinuerlig underhållsbehandling med syrahämmande medel utan föregående *H. pylori*-eradikering (Evidensstyrka 1).

I en systematisk jämförelse av *H. pylori*-eradikering mot enbart syrahämning utan påföljande underhållsbehandling hittade Ford och medarbetare 27 RCT med totalt 2 509 patienter [15]. Studierna omfattade flera olika modeller för *H. pylori*-eradikering och behandlingen varade mellan 1 och 2 veckor. Terapi med syrahämmande läkemedel för initial ulcusläkning fortsatte vanligen 4–6 veckor i både interventions- och kontrollgrupperna för att därefter upphöra. Uppföljningstiden efter endoskopiverifierad läkning varierade mellan 2 månader och 5 år. I tolv av studierna jämfördes PPI + antibiotika (duplex eller trippel) mot PPI som initial läkningsterapi, två studier hade H2RA + antibiotika (tripperterapi) mot H2RA, tio studier hade vismut + antibiotika (trippel eller kvadrupel) mot H2RA, PPI eller vismutcitrat som initial läkningsterapi, en studie jämförde vismut + antibiotika (trippelterapi) mot ingen eradi-

kering efter initial läkning med H2RA och två studier hade vismut-ranitidinsulfat + antibiotikum jämfört med enbart vismut-ranitidinsulfat.

Frekvensen av sårrecidiv var i medeltal 14 procent efter *H. pylori*-eradikering och 64 procent bland de som inte fick eradikeringsterapi. Behandling med *H. pylori*-eradikering gav en statistiskt signifikant riskreduktion för ulcusrecidiv (RR = 0,20; 95% KI 0,15–0,26). ”Number needed to treat” (NNT) var så lågt som 2 (95% KI 1,6–2,2). Det fanns en signifikant heterogenitet mellan studierna i Ford och medarbetares översikt, och analys med Eggers och medarbetares ”funnel-plot” visade signifikant asymmetri tydande på ”publication bias”. Metaregression (på studier med ”intention-to-treat”(ITT)-analys) visade att den relativa risken för recidiv sjönk ju högre frekvensen av eradikering var samt ju längre behandlingstiden varade, men ökade med längre uppföljningstid. Separata analyser för recidivprofylax efter olika modeller för eradikering (t ex trippel-/duplex-/kvadrupelterapi) utfördes inte.

I samma studie undersökte man därefter effektiviteten av *H. pylori*-eradikering gentemot kontinuerlig underhållsbehandling med syrahämmande läkemedel [15]. Fyra RCT med totalt 319 patienter med olika varianter av *H. pylori*-eradikering ingick i den slutliga analysen. Behandlingstiden varade mellan 1–2 veckor och terapi med syrahämmande läkemedel för sårsläkning fortsatte vanligen 4–6 veckor. Patienter med endoskopiverifierad läkning följdes upp mellan 0,5 och 2 år. I två av studierna jämfördes *H. pylori*-eradikering med trippelterapi mot PPI som underhållsterapi, en studie jämförde två antibiotika + H2RA mot H2RA som underhållsterapi och i en studie jämfördes klaritromycin monoterapi mot PPI som underhållsterapi. Sammantaget var recidivfrekvensen 12 procent efter eradikeringsterapi utan efterföljande syrahämmande behandling och 16 procent bland de som fick underhållsbehandling med syrahämmande läkemedel utan föregående eradikering, men skillnaden var inte statistiskt signifikant (RR = 0,73; 95% KI 0,42–1,25). Ingen statistiskt signifikant heterogenitet kunde påvisas mellan studieresultaten.

Ingen av studierna enligt ovan har utförts med utgångspunkt att analysera eventuella könsskillnader.

4. Ger behandling mot *H. pylori* vid ulcus ventrikuli minskad risk att återinsjukna i ulcus?

- En till två veckors *H. pylori*-eradikering reducerar starkt risken för återfall i ventrikelsår (Evidensstyrka 1), men studier som jämför *H. pylori*-eradikering mot kontinuerlig underhållsbehandling med syrahämning utan föregående *H. pylori*-eradikering vid denna typ av sår saknas.

För analys av frågeställningen *H. pylori*-eradikering mot icke eradikering utan underhållsbehandling med syrahämmande terapi användes tio RCT med sammanlagt 1 029 patienter [15]. Fem av dessa studier jämförde PPI duplexterapi och två PPI trippelterapi mot icke eradikering med uppföljning efter mellan 3 månader och 5 år. Tre studier jämförde vismut trippelbehandling mot icke eradikering. Sammantaget hade 13 procent av patienterna recidiv efter *H. pylori*-eradikering jämfört med 57 procent hos de som inte fick eradikeringsterapi. Relativ risk för recidivsår efter *H. pylori*-eradikering var 0,28 (95% KI 0,18–0,23 och NNT var 3; 95% KI 2–5). Sammantaget fann man en 37-procentig riskreduktion för recidiv efter *H. pylori*-eradikering vid ventrikelsår. Riskreduktionen var mindre än motsvarande vid duodenalsår (54 procent) men signifikant.

En jämförelse av *H. pylori*-eradikering jämfört med icke eradikering med efterföljande underhållsbehandling med syrahämmande terapi kunde inte göras då inga studier som behandlat frågan identifierades. Inga systematiska översikter har heller analyserat direkt jämförelse mellan olika eradikeringsterapier (t ex duplex- mot trippelbehandling) för recidivprofylax vid ulcus ventrikuli.

Ingen av studierna enligt ovan har utförts med utgångspunkt att analysera eventuella könsskillnader.

5. Kan behandling av *H. pylori* efter episod av blödande ulcus minska risken att på nytt insjukna i ulcusblödning?

- Eradikering av *H. pylori* är effektivare än utläkning med syrahämmande behandling med eller utan påföljande underhållsbehandling, för att förhindra nytt blödningstillfälle efter en episod med blödande

magsår (Evidensstyrka 1). Analysen har genomförts på patienter med ingen eller låg samtidig behandling med NSAID och slutsatsen kan inte utsträckas till att gälla även denna patientgrupp.

Två systematiska översikter och en Cochrane-analys tar upp frågan huruvida eradikering av *H. pylori* är effektivare än enbart syrahämmande behandling för att reducera risken för återfall i blödande magsår [24,25,36]. Inga nyttillkomna randomiserade, kontrollerade studier publicerade mellan 2003 t o m september 2005 som studerat denna frågeställning har kunnat identifieras. Den tidigast publicerade systematiska översikten av Sharma och medarbetare [36] redovisar resultat från elva studier varav tre endast som abstrakt. De två senaste publikationerna är samma analys publicerad först i en vetenskaplig tidskrift [24] och något senare i uppdaterad form som Cochrane-analys år 2004 [25]. Alla studier publicerade som fullständiga artiklar och som togs upp i arbetet av Sharma och medarbetare ingår i den senare publicerade Cochrane-analysen av Gisbert och medarbetare. Eftersom denna rapport har genomförts på ett, ur vetenskaplig synpunkt, väsentligen invändningsfritt sätt utgör den underlag.

Efter en systematisk litteratursökning omfattande publicerad litteratur från 1966 till 2004 inkluderade man nio randomiserade och en icke-randomiserad studie som jämförde risken för förnyad ulcusblödning efter två olika behandlingsregimer. Eradikering av *H. pylori* utan efterföljande underhållsbehandling med syrahämmare jämfördes med initial ulcusläkning med enbart syrahämmande terapi (PPI eller H2RA), med (tre studier) eller utan (sju studier) påföljande syrahämmande underhållsbehandling. Hälften av studierna hade enbart rekryterat patienter med duodenalsår medan övriga inkluderade patienter med både duodenal- och ventrikelsår. Endast studier med uppföljningstid över sex månader inkluderades (12 månader median (spridning 9–53 månader)) och eradikeringsfrekvensen vid *H. pylori*-eradikering var i median 85 procent (spridning 72–100 procent). Man uteslöt studier där alla patienter behandlades med NSAID, men accepterade låg frekvens samtidig NSAID-terapi.

I en första metaanalys jämfördes *H. pylori*-eradikering med syrahämmande behandling utan efterföljande underhållsbehandling. Sju studier

med totalt 578 patienter inkluderades. Reblödning efter *H. pylori*-eradikering var 2,9 procent och efter syrahämmande behandling utan underhållsbehandling 20 procent (OR = 0,17; 95% KI 0,10–0,32) (NNT = 7). Om man bara inkluderade patienter där *H. pylori*-eradikering varit framgångsrik blev NNT 6.

I en påföljande metaanalys ställdes *H. pylori*-eradikering mot syrahämmande behandling med efterföljande underhållsbehandling (tre studier med 470 patienter). Skillnaden i reblödningsfrekvens var fortfarande signifikant men blev nu betydligt mindre, 1,6 procent vid *H. pylori*-eradikering mot 5,6 procent utan eradikering men med efterföljande underhållsbehandling (OR = 0,25; 95% KI 0,08–0,76) (NNT = 20). I en subgruppsanalys exkluderades patienter som tagit NSAID vid blödningsrecidivet vilket minskade reblödningsfrekvensen efter enbart *H. pylori*-eradikering ytterligare (2,7 procent, första metaanalysen, och 0,78 procent, andra metaanalysen).

De underliggande studierna var utformade så att betydelsen av lokaliseringen av såret inte kunde värderas. Sammanfattningsvis är eradikering av *H. pylori* effektivare än utläkning med syrahämmande behandling med eller utan påföljande underhållsbehandling, för att förhindra nytt blödningstillfälle efter en episod med blödande magsår. Analysen har genomförts på patienter med ingen eller låg samtidig behandling med NSAID och slutsatsen kan inte utsträckas till att gälla även denna patientgrupp.

Ingen av studierna enligt ovan har utförts med utgångspunkt att analysera eventuella könsskillnader.

5.3 Navigering utan säkert vetenskapligt underlag – etiska aspekter på *Helicobacter pylori*-behandling

Syftet med denna rapport är att ta upp väsentliga frågeställningar för främst den behandlande läkaren i primärvården utifrån ett kliniskt perspektiv inom områdena outredd dyspepsi, funktionell dyspepsi, ulcussjukdom samt GERD. En gemensam nämnare i samtliga fall är *H. pylori*, dess förekomst, utredning, behandling samt risker för magsäckscancer med denna infektion.

Upptäckten av *H. pylori* har idag till stora delar ersatt förklaringsmodeller vid ulcussjukdom som krävde ändrad livsföring. *H. pylori*-infektion förekommer dock även utan association till magsår och är en riskfaktor av betydelse för utveckling av magsäckscancer. Många olika åsikter har under åren framförts av så kallat tongivande personer där argument för och emot diagnostik och behandling av *H. pylori*-infektion oavsett symtombild har framförts. I dessa situationer finns oftast inga klara gränser och ny kunskap ändrar därmed vår syn på hur vi ska hantera frågor som *H. pylori*-screening, resistensutveckling, cancerprevention m m. Det vissa upplever som skrämselfpropaganda kan av andra betraktas som klart relevant information med krav på aktiva åtgärder från sjukvården och andra instanser. Frågeställningen om man ska eliminera en riskfaktor för en sjukdom (när den misstänks finnas eller innan den uppstår), eller eliminera riskfaktorn först vid bevisad sjukdom klyver litteraturen och åsikterna inom professionen.

Detta avsnitt tar upp frågor som många läkare inom framför allt primärvården dagligen konfronteras med när de möter patienter med dyspepsi. Ställningstagande till behandling eller inte måste ofta tas utan säkert vetenskapligt underlag för beslutet vilket gör att läkaren i den situationen även måste göra etiska avvägningar.

Är det rätt att inte testa för *H. pylori*-infektion?

Halva jordens befolkning är infekterad med *H. pylori* och det är i praktiken orimligt att aktivt leta upp och behandla alla individer, med eller utan symtom, med denna infektion. Däremot kan man förstås argumentera för att testa och behandla personer med dyspepsi när de ändå söker sjukvård. Denna ”test-and-treat”-strategi har implementerats i många länder och förespråkare för denna linje finns förstås även i Sverige.

Argumenten för denna strategi är välkända:

- vi har en möjlighet att förhindra framtida komplikationer av infektionen
- vi kan minska smittspridningen mellan individer
- vi riktar behandlingen mot individer med symtom vilket minskar risken för resistensutveckling pga lägre antibiotikaföreskrivning
- vi kanske minskar symtomen hos den enskilde individen
- vi stillar oron hos individer som får ett negativt testsvår.

Argumenten mot en ”test-and-treat”-strategi finns naturligtvis också:

- vi skapar oro vid positivt svar hos den enskilde individen och dennes anhöriga
- vi ökar trots allt antibiotikaanvändningen i befolkningen med risk för resistensutveckling, inte enbart hos *H. pylori* utan även i den normala bakteriefloran
- vi vet inte om behandling verkligen hjälper mot symtomen hos den enskilde individen
- vi vet inte heller om vi reducerar risken för cancer beroende på ålder vid behandling mot *H. pylori*.

Använder vi rätt test för diagnostik av *H. pylori*?

En viktig aspekt är hur vi använder våra diagnostiska verktyg, dvs använder vi relevanta validerade test hos rätt individer? Det har visat sig svårt att få fram pålitliga test som fungerar för såväl barn som vuxna. Specificiteten och sensitiviteten är ibland undermålig, vilket kan få stora konsekvenser för resultaten framför allt i ett land som Sverige med låg

förekomst av infektionen i befolkningen. I vissa landsting är det ekonomin som avgör vilket test som köps in centralt utan tanke på att väga in testets pålitlighet att rätt diagnostisera infektion med *H. pylori*. Är det försvarbart att använda ett test som ger falskt positivt resultat med ökad oro som följd? Lika illa är det förstås att lita på ett test som ofta ger falskt negativt resultat om patienten verkligen är i behov av behandling. Här bör kliniska mikrobiologer samarbeta med sina kliniska kollegor när vårdprogram utformas i regionen. Nya test bör dessutom alltid utvärderas i den egna populationen innan de implementeras i den kliniska vardagen. En motsvarighet till Food and Drug Administration (FDA), som har detta uppdrag i USA, finns inte i vårt land. Det vetenskapliga underlaget kring pålitligheten av olika diagnostiska test är dessutom inte klarlagt.

Ska vi behandla när vi väl hittat *H. pylori*?

Blödande magsår och magcancer är fortfarande ansvariga för ett stort antal dödsfall globalt sett även om antalet patienter som dör i dessa sjukdomar är relativt lågt i Sverige. Hur hanterar man ett positivt svar på en test för *H. pylori* när patienten inte har något aktivt magsår eller tecken på genomgången sådant? Hur gör vi med informationen kring hantering av smitta hos resten av familjen? Här bygger mycket på patient–läkarrelationen, men faktum kvarstår – kan man hos den enskilde individen verkligen garantera att just dennes infektion inte kommer att leda till någon av ovanstående sjukdomar? Detta måste vägas mot risken att öka oron hos patienten genom att framföra just denna koppling till cancer och blödande magsår. Bör man agera mer aktivt, dvs bör man behandla patienter över en viss ålder eller, med tanke på möjligheterna att lyckas med cancerprevention, före en viss ålder, innan den delvis irreversibla atrofiska gastriten kan förväntas starta? Bör man behandla familjemedlemmar om en av dessa upptäcks ha magcancer som kan vara associerad med *H. pylori*-infektion?

Det är uppenbart att olika läkarkategorier resonerar olika i denna fråga. Allmänläkarna arbetar oftast preventivt, dvs verkar för att förhindra uppkomst av sjukdom genom att söka och sedan eliminera eventuella riskfaktorer och väger detta mot, i fallet *H. pylori*, risken att t ex öka

resistensproblematiken eller skapa onödig oro. Specialistläkarna är mer fokuserade på att bota sjukdom, dvs behandla patienter med klara indikationer – i detta fall aktivt eller tecken på genomgången magsår. Avseende det senare finns idag konsensus i svenska vårdprogram som skiljer sig från andra länders. Vilka har rätt är då frågan?

Hur hanterar vi *H. pylori*-infekterade patienter med andra riskfaktorer för magcancer?

Är det etiskt försvarbart att inte behandla patienter med tecken på atrofisk gastrit, framför allt i lägre åldrar, och hur ska *H. pylori*-infektion hos barn hanteras? Vi har här inga klara och entydiga svar på hur en långvarig *H. pylori*-infektion hos en person med en känd riskfaktor för magcancer (atrofisk gastrit) ska behandlas. I USA skulle idag en avvaktande behandling hos en patient med fastställd *H. pylori*-infektion och atrofisk gastrit som senare visar sig utvecklas till cancer troligen leda till stämning och juridiskt ansvarstagande för den behandlande läkaren. Detta argument för aktiv handläggning i form av behandling av infektionen finns inte i Sverige. Däremot kan man fråga sig om det är etiskt försvarbart att undanhålla denna individ en kort och relativt ofarlig behandling när två kända riskfaktorer för magcancer föreligger (*H. pylori*-infektion och atrofisk gastrit). Samma resonemang gäller förstås barn med *H. pylori*-infektion – ska dessa individer (ofta med symtom) inte erbjudas behandling med möjlighet att eradikera en känd riskfaktor för cancer- och magsårsutveckling?

Ökar vi resistensproblematiken?

Den behandlingsregim som används mest frekvent vid *H. pylori*-infektion idag är syrahämmare och två antibiotika, varav ett (klaritromycin) ur den så kallade makrolidgruppen. Den tendens till ökning av resistens mot klaritromycin som vi ser i vissa länder medför ett betydande problem för den behandlande läkaren om nivåerna når alltför högt. Det redovisas alarmerande höga siffror från vissa internationella studier där upp till 20 procent av primärisolaten (för ordförklaring, se Kapitel 10) är resistenta mot klaritromycin vilket medför att nästan var femte patient inte kan erbjudas den mest effektiva behandlingen. Hur ser det då ut

i Sverige idag? I en nyligen publicerad endoskopibaserad populationsstudie (Kalixandastudien) där mer än 300 *H. pylori*-isolat testades fann man låga nivåer av klaritromycinresistens och vid jämförelse med tidigare svenska studier fanns inga tendenser till ökning i landet under de fem senaste åren. Om det beror på väl fungerande principer för antibiotikaföreskrivning går inte att fastställa i denna studie. Beräkningar visar dock att en ”test-and-treat”-strategi inom gruppen individer som söker för dyspepsi endast marginellt skulle öka den totala förbrukningen av makrolider i Sverige. Med facit från andra länder bör vi dock framöver noggrant följa uppkomst och spridning av makrolidresistensen hos *H. pylori* med konsekutiva provtagningar från patienter som tidigare inte behandlats med trippelregim enligt ovan inkluderande klaritromycin. Vi bör också hålla strikt på indikationerna för anti-*H. pylori*-behandling för att undvika resistensutveckling. Klart är att man inte ska påbörja behandling innan man har en diagnostiserad infektion påvisad och följdaktligen ska man aldrig behandla på enbart symtombilden hos patienten.

Vi måste också hålla de generella effekterna av ett ökat antibiotikabruk i samhället i åtanke. Som vid de flesta antibiotikabehandlingar riskerar man att selektera fram resistenta bakterier från såväl normalfloran som den sjukdomsframkallande floran. Andra bakterietyper som utsätts för behandlingen kan således också utveckla resistens. Det har visat sig att en traditionell behandling mot *H. pylori*-infektion kan selektera fram resistenta tarm- och övre luftvägsbakterier som kvarstår i kroppen upp till fyra år efter avslutad behandling. Risken för överföring av resistensgener från denna pool av resistenta bakterier ökar därmed.

Är det rätt att identifiera osäkra riskmarkörer och därmed oro patienten i onödan?

Det finns idag markörer hos vissa *H. pylori*-stammar, så kallade virulensmarkörer, som indikerar att patienten är smittad med en mer aggressiv variant. Antikroppar riktade mot dessa markörer är möjliga att påvisa med ett vanligt blodprov. Idag finns dock inga rekommendationer att använda någon av dessa för att identifiera och behandla *H. pylori*-infekterade individer med ökad risk att utveckla magsår eller magcancer.

Framtida forskningsområden kommer sannolikt att fokuseras på studier där olika gener och genprodukters association med utvecklande av magsår och magcancer kartläggs. Faktorer hos den infekterade individen, så kallade värdfaktorer, kan också vara av betydelse för hur en infektion med *H. pylori* utvecklas hos den enskilde individen. Med mer information om den humana arvsmassan kommer sannolikt nya genetiska värdfaktorer att identifieras som potentiella riskmarkörer. Det har publicerats studier som visar på ett samband mellan polymorfismer i vissa humana gener och ökad risk för magcancer. Dessa studier har dock inte kunnat bekräftas fullt ut vilket visar på hur svårt det är att identifiera säkra riskmarkörer som kan prediktera sjukdomsutfallet hos den enskilde individen. Tillgång till genetisk information har länge dominerat den etiska debatten, framför allt om det är etiskt rätt att ta sådana prover och hur man hanterar informationen om den skulle ge ett för individen negativt besked. I fallet *H. pylori* finns dock möjlighet att påverka utfallet – dvs att behandla bort själva infektionen (om den visat sig vara en oberoende riskfaktor i det individuella fallet). Hur man hanterar övriga familjen som kanske är smittad med samma stam är dock ett etiskt dilemma i många fall.

Hur mycket sjukvårdsresurser ska vi satsa?

Kostnadseffektiviteten vid olika strategier för hur vi hanterar en *H. pylori*-positiv person, alternativt hur vi tar hand om patienter med dyspepsi som söker sjukvård, har penetrerats i många studier. Det är dock svårt att överföra kostnader från andra sjukvårdssystem till svenska förhållanden. Hur många gastroskopier måste utföras innan vi hittar en cancer? Är det kostnadseffektivt att behandla alla *H. pylori*-infekterade vi hittar bland patienter som söker för dyspepsi? Vad vinner vi i minskad sjukfrånvaro om vi behandlar respektive inte behandlar infektionen? Köper vi in rätt test för den målgrupp vi har bland patienterna (se ovan)?

Det finns säkert fler aspekter på hur vi hanterar patienter och individer med dyspepsi när vi saknar vetenskapligt underlag för besluten. Detta kapitel gör av naturliga skäl inte anspråk på att delge evidensnivåer för olika handläggning och beslut som de tidigare kapitlen. Det rör sig ofta

om etiska ställningstaganden som inte går att vetenskapligt belägga men som behandlande läkare bör inkludera vid val av behandlingsåtgärder när *H. pylori*-infektion kan förekomma.

Faktaruta 5.1 SBU-rapport från år 2000 angående ulcussjukdomen [48].

Slutsatser

1. Om *H. pylori*-infektionen botas påverkas ulcussjukdomens naturalförlopp och risken för återfall är mycket liten. Vid blödande magsår förefaller risken för återfallsblödning inom ett år att reduceras om *H. pylori*-infektionen botas.
2. Optimal behandling av *H. pylori*-infektionen vid duodenalsår är en veckas terapi med ett syrahämmande medel och två olika antibiotika. Sannolikt räcker en veckas terapi även för sårhäkning men bristande evidens för detta.
3. Optimal behandling av *H. pylori*-infektionen vid ventrikelsår är en veckas terapi med ett syrahämmande medel och två olika antibiotika. Syrahämmande behandling fortsätter tills det konstaterats att såret läkts (gastroskopi).

Konstateranden

- Det finns begränsad dokumentation om hur *H. pylori*-eradikering vid ventrikelsår reducerar återfallsfrekvensen.
- Det finns inte tillräckligt invändningsfria studier för att ge ett säkert svar på i vilken utsträckning *H. pylori*-eradikering påverkar risken för reblödning/perforation vid uppföljningstid längre än ett år.
- Det saknas invändningsfria uppföljningsstudier i klinisk praxis (fas 4-studier) som undersökt utläkningsfrekvens av duodenalsår respektive ventrikelsår med trippelbehandling.
- Vetenskapligt underlag för rekommendation av så kallade "second line"-terapi vid *H. pylori*-eradikering saknas.

Tabell 5.1 Eradikering av *H. pylori*. Systematiska översikter med metaanalys inkluderade i slutlig analys.

Författare År, referens	Syfte Frågeställningar	Antal studier inkluderade i slutbedömning
Gisbert et al 2003 [21]	Att jämföra effektiviteten mellan PPI respektive H2RA + 2 antibiotika vid eradikering av <i>H. pylori</i>	20 (13 publicerade och 7 abstrakt)
Gisbert et al 2004 [26]	Att med metaanalys jämföra effekten av esomeprazol mot andra PPI vid <i>H. pylori</i> -eradikering (trippelterapi)	4 varav 1 abstrakt
Janssen et al 2005 [32]	Att utvärdera effekten av förbehandling med PPI på frekvensen <i>H. pylori</i> -eradikering	9 varav 2 abstrakt
Vallve et al 2002 [38]	Jämföra effekten av enkel respektive dubbel dos PPI vid trippelterapi (behandling 1–2 veckor)	13 varav 2 abstrakt
Gisbert et al 2003 [22]	Att systematiskt söka studier som undersökt rabeprazolbaserade behandlingar vid <i>H. pylori</i> -eradikering samt att genomföra metaanalys för jämförelse mellan rabeprazol och andra PPI i kombination med antibiotika för eradikering av <i>H. pylori</i>	12 studier i metaanalys varav 6 abstrakt och 6 publicerade
Vergara et al 2003 [41]	Att jämföra olika PPI vid trippelbehandling för <i>H. pylori</i> -eradikering	14 (10 publicerade och 4 abstrakt)
Calvet et al 2000 [13]	Att utvärdera om förlängd trippelterapi utöver 1 vecka förbättrar frekvensen av eradikering	13 varav 6 publicerade och 7 abstrakt
Gisbert et al 2004 [23]	Att utvärdera effekten av pantoprazolbaserade terapier vs andra PPI vid <i>H. pylori</i> -eradikering	7 varav 2 abstrakt respektive letter

PPI = Protonpumpshämmare, medel mot magsyra (proton pump inhibitor)
H2RA = Histamin-2-receptorantagonister

Effektmått	Resultat	Bevisvärde
Frekvens <i>H. pylori</i> -eradikering	PPI effektivare än H2RA vid kombination med 2 antibiotika för <i>H. pylori</i> -eradikering	Medelhögt
Frekvens <i>H. pylori</i> -eradikering	Esomeprazolbaserade trippelterapi ger motsvarande eradikeringfrekvens som omeprazolbaserade trippelterapi	Medelhögt
Frekvens <i>H. pylori</i> -eradikering	Förbehandling med PPI påverkar inte eradikeringfrekvensen	Medelhögt
Frekvens <i>H. pylori</i> -eradikering	Trippelterapi med dubbel dos PPI mer effektiva än med enkel dos	Medelhögt
Frekvens <i>H. pylori</i> -eradikering	I kombination med antibiotika uppnår rabeprazolbaserade terapi lik frekvens eradikering som omeprazol respektive lansoprazol i kombination med antibiotika	Medelhögt
Frekvens <i>H. pylori</i> -eradikering	Effekten avseende <i>H. pylori</i> -eradikering lika mellan olika PPI i trippelbehandling	Högt
Frekvens <i>H. pylori</i> -eradikering	14 dagars PPI-baserad trippelterapi ger bättre resultat än motsvarande 7-dagars. Fler studier behövs för 10-dagars terapi	Medelhögt
Frekvens <i>H. pylori</i> -eradikering	Pantoprazol har likvärdig effekt jämfört med omeprazol eller lansoprazol vid eradikeringsterapi	Medelhögt

Tabell 5.2 Behandling av *H. pylori* vid ulcussjukdom – systematiska översikter med metaanalys inkluderade i slutlig analys.

Författare År, referens	Syfte Frågeställningar	Antal studier inkluderade i slutbedömning
Ford et al 2003 [15]	Att utvärdera andel läkta <i>H. pylori</i> -positiva sår samt andel patienter med magsår utan återfall vid <i>H. pylori</i> -eradikering jämfört med placebo eller endast syrahämmande behandling	53, enbart publicerade studier
Gisbert et al 2004 [25]	Att jämföra <i>H. pylori</i> -eradikering mot enbart syrahämmande terapi utan <i>H. pylori</i> -eradikering med eller utan underhållsbehandling med syrahämmande terapi för att förebygga återfall i blödning vid magsår	10 (7 utan och 3 med underhållsbehandling) 9 publicerade, 1 abstrakt
Leodolter et al 2001 [34]	Att jämföra effektivitet avseende <i>H. pylori</i> -eradikering vid UD jämfört med UV i studier som involverat bägge ulcustyperna	24 6 i supplement och 18 i referee-granskade

UD = Sår i tolvfingertarmen (ulcus duodeni)

UV = Sår i magsäcken (ulcus ventrikuli)

Effektmått	Resultat	Bevisvärde
<u>Primär</u> % läkta magsår % magsår utan återfall <u>Sekundär</u> % pat symtomfria % <i>H. pylori</i> -eradikering livskvalitet (QoL)	1–2 v <i>H. pylori</i> -eradikering ger bättre sår-läkning vid UD men ej UV. <i>H. pylori</i> -eradikering reducerar recidivfrekvensen vid både UD och UV jämfört med ingen behandling och reducerar recidivfrekvensen i samma proportion som vid underhållsterapi med syrahämmande läkemedel	Högt
Frekvens återfallsblödning under uppföljning >6 mån	Eradikering av <i>H. pylori</i> är mer effektivt än icke eradikering (med eller utan syrahämmande underhållsterapi) för att förebygga återfall i blödning vid magsår	Högt
Frekvens <i>H. pylori</i> -eradikering	Eradikeringsterapi läker både UD och UV och med samma eradikeringsfrekvens	Medelhögt

Tabell 5.3 Randomiserade kontrollerade studier som jämfört 1 veckas eradikeringsterapi mot *H. pylori*-infektion med eller utan efterföljande syrahämmande terapi alternativt 1 veckas mot 2 veckors eradikeringsterapi mot *H. pylori*-infektion vid ulcus duodeni eller ulcus ventrikuli.

Författare År Referens Land	Studie- design	Population Antal (start/slut) Antal kvinnor/män Ålder	Intervention (I) (dos) Behandlingstid Uppföljningstid	Kontroll (K) (dos) Behandlingstid Uppföljningstid
Tulassay et al 2001 [71] Tjeckien, Ungern, Polen	RCT Dubbelblind Ulcus duodeni	Patienter remitte- rade till gastroente- rologmottagning för endoskopi 446/405 Kv: 163, M: 270 Medelålder: 46 år	1 v behandling med esomeprazol 20 mg x 2, amoxicillin 1 g x 2, klaritromycin 500 mg x 2, följt av placebo 3 v. Uppföljning 8–10 v	1 v behandling med omeprazol 20 mg x 2, amoxicillin 1 g x 2, klaritromycin 500 mg x 2, följt av omeprazol 20 mg x 1 i 3 v. Uppföljning 8–10 v
Colin 2002 [53] Frankrike	RCT Dubbelblind Ulcus duodeni	Patienter remitte- rade till gastro- enterologmottagning för endoskopi? 150/111 Kv: 46, M: 85 (av 131 som startade terapi) Medelålder interven- tion: 64 år, kontroll: 67 år	1 v behandling med omeprazol 20 mg x 2, amoxicillin 1 000 mg x 2 och klaritromycin 500 mg x 2, följt av omeprazol 20 mg x 1 ytter- ligare 3 v. Uppföljning 1 månad efter terapi	1 v behandling med omeprazol 20 mg x 2, amoxicillin 1 000 mg x 2 och klaritromycin 500 mg x 2, följt av placebo x 1 ytterli- gare 3 v. Uppföljning 1 månad efter terapi

Resultat (I) (p-värde) 95% KI Resultat av ITT- analys anges	Resultat (K) (p-värde) 95% KI Resultat av ITT- analys anges	Kommentarer	Bevisvärde
<p>Eradikeringsgrad 4 v efter terapistart 91% (95% KI 87±95%) (ns). Läkning 4 v efter terapistart 91% (95% KI 87–95%) (ns). Symtom 1 v + 4 v. Detaljerade siffror och statistisk beräkning ej tydligt angivna för symtomscore. 11% av patienterna använde antacida 1 ggr eller mer under v 2–4. (ns, statistisk beräkning anges ej). 10% hade halsbränna. Statistisk beräkning anges ej</p>	<p>Eradikeringsgrad 4 v efter terapistart 92% (95% KI 88±95%). Läkning 4 v efter terapistart 92% (95% KI 88–95%). Symtom 1 v + 4 v. 5% av patienterna använde antacida 1 ggr eller mer under v 2–4. 2% hade halsbränna</p>	<p>Ingen statistisk skillnad avseende ulcusläkning 4 v efter terapistart. Ofullständigt angiven analys av symtom antyder bättre effekt på symtomkontroll vid fortsatt omeprazolterapi 3 v efter eradikering</p>	Medelhögt
<p>Eradikeringsgrad 4–6 v = 53/64 (82,8%) Skillnad jmf kontroll (95% KI –7,20–20,5) (ns). Ulcusläkning 4 v 57/64 (89,1%) (ns). Dyspeptiska symtom v 0, 1, 2, 3, 4, 8 (ns). Siffror anges ej</p>	<p>Eradikeringsgrad 4–6 v = 51/67 (76,1%). Ulcusläkning 4 v 58/67 (86,6%). Dyspeptiska symtom v 0, 1, 2, 3, 4, 8</p>	<p>Ingen statistisk skillnad avseende ulcusläkning eller symtom 1 månad efter terapistart</p>	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.3 fortsättning

Författare År Referens Land	Studie- design	Population Antal (start–slut) Antal kvinnor/män Ålder	Intervention (I) (dos) Behandlingstid Uppföljningstid	Kontroll (K) (dos) Behandlingstid Uppföljningstid
Tepes et al 2001 [70] Slovenien	RCT Dubbelblind Ulcus duodeni	Patienter remitte- rade till gastroente- rologmottagning för endoskopi 77/65 Kv: 22, M: 55 Medelålder gr A 47 år, gr B 42 år	1 v behandling med omeprazol 20 mg x 2 + klaritro- mycin 500 mg x 2 + amoxicillin 1 g x 2 följt av 2 v behandling med omeprazol 20 mg x 1. Uppföljning 8 v efter terapi	1 v behandling med omeprazol 20 mg x 2 + klaritro- mycin 500 mg x 2 + amoxicillin 1 g x 2 följt av 2 v behandling med placebo x 1. Uppföljning 8 v efter terapi
Hsu et al 2003 [61] Taiwan	RCT Dubbelblind Peptiska sår (ulcus duodeni och ulcus ventri- kuli)	Patienterna remitte- rade till gastroente- rologmottagning för endoskopi 79/73 (ulcus duo- deni = 62, ulcus ventrikuli = 7, bägge sårtyper = 10), Kv: 29, M: 50, Medelålder 46	1 v behandling med omeprazol 20 mg x 2, klaritromycin 250 mg x 2, tini- dazol 500 mg x 2 följt av omeprazol 40 mg x 1 i ytterli- gare 4 v. Uppföljning 9 v	1 v behandling med omeprazol 20 mg x 2, klaritromycin 250 mg x 2, tinida- zol 500 mg x 2 följt av placebo x 1 i ytterligare 4 v. Uppföljning 9 v

Resultat (I) (p-värde) 95% KI Resultat av ITT- analys anges	Resultat (K) (p-värde) 95% KI Resultat av ITT- analys anges	Kommentarer	Bevisvärde
<p>Eradikeringsgrad 8 v efter terapistart 88% (95% KI 77–99%) (ns). Ulcusläkning 3 v efter terapistart 87% (95% KI 76±92%) (ns). Ulcussymtom 3 v efter terapistart (ns, p=0,13). Siffror anges ej</p>	<p>Eradikeringsgrad 8 v efter terapistart 84% (95% KI 73–96%). Ulcusläkning 3 v efter terapistart 77% (95% KI 64±96%)</p>	<p>Ingen statistisk skillnad avseende ulcusläkning eller symtom 3 v efter terapistart</p>	Lågt
<p>Eradikering 8 v efter terapislut 72,5% (95% KI 59–86%) (ns). Ulcusläkning (PP-analys) 4 v efter terapislut ej separat för ulcus duodeni/ventrikuli var 89,5% (34/38) (ns). Motsvarande siffror 8 v efter terapislut var 86,8% (33/38) (ns). Symtom ej utvärderade</p>	<p>Eradikering 8 v efter terapislut 87,2% (95% KI 77–98%). Ulcusläkning 4 v (PP-analys) efter terapislut var 80% (28/35). Motsvarande siffror 8 v efter terapislut var 88,6% (31/35)</p>	<p>Separat analys av ulcus duodeni respektive ventrikuli ej gjord. Om ITT-analys görs var ulcusläkning vid 4 v i interventionsgruppen 34/40 (85%) och i kontrollgruppen 28/39 (72%) ns. Ingen statistisk skillnad avseende ulcusläkning eller symtom 4 v efter terapistart</p>	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.3 fortsättning

Författare År Referens Land	Studie- design	Population Antal (start–slut) Antal kvinnor/män Ålder	Intervention (I) (dos) Behandlingstid Uppföljningstid	Kontroll (K) (dos) Behandlingstid Uppföljningstid
Dammann et al 2000 [54] Tyskland	RCT Dubbelblind Ulcus duodeni	Patienter remitte- rade till gastroente- rologmottagning för endoskopi 244/201 M=143, K=70 (31 framgår ej kön) Medelålder 1 v = 49 år 2 v = 50 år	1 v behandling med pantoprazol 40 mg x 2, kla- ritromycin 500 mg x 2, metronidazol 500 mg x 2 följt av 1 v placebo- tabletter. Uppföljning 6 v efter terapi	10 dagars behand- ling med panto- prazol 40 mg x 2, klaritromycin 500 mg x 2, metro- nidazol 500 mg x 2 i 1 följt av 4 dagar pantoprazol 40 mg x 2 och klaritro- mycin 500 mg x 2. Uppföljning 6 v efter terapi
Maconi et al 2000 [66] Italien	RCT Öppen Ulcus duodeni	Patienter remitte- rade till gastroente- rologmottagning för endoskopi 71/65 M=66%, K=34 % Medelålder 47 år	1 v behandling med lansoprazol 30 mg x 2, klaritro- mycin 500 mg x 2, amoxycillin 1 g x 2. Uppföljning 4 v efter terapi	2 v behandling med lansoprazol 30 mg x 2, klaritro- mycin 500 mg x 2, amoxycillin 1 g x 2. Uppföljning 4 v efter terapi
Hsu et al 2005 [60] Taiwan	RCT Öppen Peptiska sår och non- ulcer- dyspepsi varav ulcus duodeni n=68 och ulcus ventri- kuli n=10	Patienter remitte- rade till gastroente- rologmottagning för endoskopi 120/120 M=74, K=46 Medelålder 50 år	1 v behandling med famotidin 40 mg x 2, amoxicillin 1 g x 2, tinidazol 500 mg x 2. Uppföljning 4 v	2 v behandling med famotidin 40 mg x 2, amoxicillin 1 g x 2, tinidazol 500 mg x 2. Uppföljning 4 v

Resultat (I) (p-värde) 95% KI Resultat av ITT- analys anges	Resultat (K) (p-värde) 95% KI Resultat av ITT- analys anges	Kommentarer	Bevisvärde
Eradikeringsgrad 6 v efter avslutad terapi 89/107 (83,2%) (95% KI 74,7–89,7%) (ns). Ulcusläkning 6 v 106/107 (99%) (ns). Kvarvarande ulcussymtom 6 v efter terapislut 86/107 (ns)	Eradikeringsgrad 6 v efter avslutad terapi 92/106 (86,8%) (95% KI 78,8–92,6%). Ulcusläkning 6 v 105/106 (99%). Kvarvarande ulcussymtom 6 v efter terapislut 87/106	Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan 1 respektive 2 v avseende ulcusläkning/ulcussymtom 6 v efter avslutad terapi	Medelhögt
Eradikering 4 v efter terapi = 25/36 (69,4%) (ns, p=0,31). Ulcusläkning 4 v 29/36 (80,5%) (ns). Symtomscore 1 respektive 2 v ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna men siffror ges ej annat än i figur	Eradikering 4 v efter terapi 30/35 (85,7%) (ns). Ulcusläkning 4 v 32/35 (91,4%)	Typ 2 felkalkyl ej gjort sannolikt låg power. Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan 1 respektive 2 v avseende ulcusläkning/ulcussymtom 4 v efter avslutad terapi	Lågt
Eradikering 8 v efter terapislut 63,3% (95% KI 51–76%) (ns). Ulcusläkning 4 v efter terapislut angavs för ulcus duodeni till 32/32 (100%) (ns, p>0,05). För ulcus ventrikuli anges ej läkning per grupp. Symtom ej utvärderade	Eradikering 8 v efter terapislut 80% (95% KI 70–92%). Ulcusläkning 4 v efter terapislut angavs för ulcus duodeni till 36/36 (100%)	Studien är ej primärt designad för ulcus och det är svårt att tolka symtom och läkning separat för denna diagnos. Ej separat analys av ulcus duodeni respektive ulcus ventrikuli. Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan 1 respektive 2 v avseende ulcusläkning 4 v efter avslutad terapi	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.3 fortsättning

Författare År Referens Land	Studie- design	Population Antal (start–slut) Antal kvinnor/män Ålder	Intervention (I) (dos) Behandlingstid Uppföljningstid	Kontroll (K) (dos) Behandlingstid Uppföljningstid
Miehlke et al 1998 [69] Tyskland	RCT Öppen Ulcer duodeni	Patienter remitte- rade till gastroente- rologmottagning för endoskopi 157	10 dagars behand- ling med ome- prazol 10 mg x 3, klaritromycin 250 mg x 3, metronidazol 400 mg x 3. Uppföljning 2 + 6 v	2 v behandling med omeprazol 20 mg x 2, amoxicillin 1 g x 2

ITT-analys = Analys med alla patienter oavsett om de genomfört studien enligt protokollet eller ej (intention-to-treat)

Kv = Kvinnor

KI = Konfidensintervall – statistiskt spridningsmått (confidence interval)

M = Män

PP-analys = Per protokollanalys av undersökningsdata

RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning (randomised controlled trial)

v = Vecka/veckor

Resultat (I) (p-värde) 95% KI Resultat av ITT- analys anges	Resultat (K) (p-värde) 95% KI Resultat av ITT- analys anges	Kommentarer	Bevisvärde
Eradikering 6 v efter terapi slut 93,4% ($p < 0.001$). Ulcusläkning 2 v 81/81 (100%) (ns) Ulcussymtom ej utvärderade separat	Eradikering 6 v efter terapi slut 63,2%. Ulcusläkning 2 v 74/76 (97,3%)	Ingen skillnad avse- ende ulcusläkning. Ulcusläkning symtom ej utvärde- rade	Lågt

Referenser

1. de Martel C, Parsonnet J. Helicobacter pylori infection and gender: a meta-analysis of population-based prevalence surveys. *Dig Dis Sci* 2006;51:2292-301.
2. Graham DY. Can therapy even be denied for Helicobacter pylori infection? *Gastroenterology* 1997;113:S113-7.
3. Ekstrom AM, Held M, Hansson LE, Engstrand L, Nyrén O. Helicobacter pylori in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001;121:784-91.
4. Agréus L, Engstrand L, Nyrén O, Svärdsudd K, Tibblin G. The prevalence of Helicobacter pylori seropositivity among Swedish adults with and without abdominal symptoms. *Gut* 1993; Presented at the European Digestive Disease Week in Barcelona 1993: (Not published among "The outstanding abstracts").
5. Group TES. Epidemiology of, and risk factors for, Helicobacter pylori infection among 3 194 asymptomatic subjects in 17 populations. The EUROGAST Study Group. *Gut* 1993;34:1672-6.
6. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection – a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1001-17.
7. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004;9:347-68.
8. Krogfelt KA, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori Infection. *Helicobacter* 2005;10 Suppl 1:5-13.
9. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, Wreiber K, Nyhlin H, Bolling-Sternevald E, et al. Antimicrobial susceptibility of Helicobacter pylori strains in a random adult Swedish population. *Helicobacter* 2006;11:224-30.
10. Dore MP, Leandro G, Realdi G, Sepulveda AR, Graham DY. Effect of pre-treatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of Helicobacter pylori therapy: a meta-analytical approach. *Dig Dis Sci* 2000; 45:68-76.
11. van der Wouden EJ, Thijs JC, van Zwet AA, Sluiter WJ, Kleibeuker JH. The influence of in vitro nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole-containing anti-Helicobacter pylori regimens: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1751-9.
12. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Garcia N, Lopez T, Roque M, et al. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1319-28.
13. Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:603-9.
14. Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-Helicobacter pylori quad-

- ruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1071-82.
15. Ford A, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003840.
 16. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1833-55.
 17. Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs. quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1137-43.
 18. Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: an updated meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:543-4.
 19. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X. Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2005;10:157-71.
 20. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. *Helicobacter pylori* eradication: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics for 1 week – a meta-analysis of efficacy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1141-50.
 21. Gisbert JP, Khorrani S, Calvet X, Gabriel R, Carballo F, Pajares JM. Meta-analysis: proton pump inhibitors vs H2-receptor antagonists – their efficacy with antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:757-66.
 22. Gisbert JP, Khorrani S, Calvet X, Pajares JM. Systematic review: Rabepazole-based therapies in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:751-64.
 23. Gisbert JP, Khorrani S, Calvet X, Pajares JM. Pantoprazole based therapies in *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:89-99.
 24. Gisbert JP, Khorrani S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz E. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:617-29.
 25. Gisbert JP, Khorrani S, Carballo F, Calvet X, Gené E, Dominguez-Muñoz JE. H. pylori eradication therapy vs antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art.No.: CD004062. DOI: 10.1002/14651858. CD004062. pub2.
 26. Gisbert JP, Pajares JM. Esomeprazole-based therapy in *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2004;36:253-9.
 27. Graham DY, Hammoud F, El-Zimaity HM, Kim JG, Osato MS, El-Serag HB. Meta-analysis: proton pump inhibitor or H2-receptor antagonist for *Helicobacter*

- pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1229-36.
28. Hojo M, Miwa H, Nagahara A, Sato N. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:690-700.
29. Houben MH, van de Beek D, Hensen EF, Craen AJ, Rauws EA, Tytgat GN. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy – the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1047-55.
30. Houben MH, van de Beek D, Hensen EF, de Craen AJ, van 't Hoff BW, Tytgat GN. *Helicobacter pylori* eradication therapy in The Netherlands. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;230:17-22.
31. Huang J, Hunt RH. The importance of clarithromycin dose in the management of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of triple therapies with a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin or metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:719-29.
32. Janssen MJ, Laheij RJ, de Boer WA, Jansen JB. Meta-analysis: the influence of pre-treatment with a proton pump inhibitor on *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:341-5.
33. Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection – a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:857-64.
34. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1949-58.
35. Oderda G, Rapa A, Bona G. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication treatment schedules in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14 Suppl 3:59-66.
36. Sharma VK, Sahai AV, Corder FA, Howden CW. *Helicobacter pylori* eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1939-47.
37. Ulmer HJ, Beckerling A, Gatz G. Recent use of proton pump inhibitor-based triple therapies for the eradication of *H pylori*: a broad data review. *Helicobacter* 2003;8:95-104.
38. Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, Calvet X. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1149-56.
39. Van Oijen AH, Verbeek AL, Jansen JB, De Boer WA. Review article: treatment of *Helicobacter pylori* infection with ranitidine bismuth citrate- or proton pump inhibitor-based tripletherapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:991-9.
40. Wang WH, Wong BC, Lam SK. Pooled analysis of *Helicobacter pylori* eradication regimes in Asia. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1007-17.
41. Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors

- in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:647-54.
42. Aro P, Storskrubb T, Ronkainen J, Bolling-Sternevald E, Engstrand L, Vieth M, et al. Peptic Ulcer Disease in a General Adult Population. *Am J Epidemiol* 2006;163:1025-34.
43. Johnsen R, Straume B, Forde OH. Peptic ulcer and non-ulcer dyspepsia – a disease and a disorder. *Scand J Prim Health Care* 1988;6:239-43.
44. Schöön IM, Mellström D, Oden A, Ytterberg BO. Incidence of peptic ulcer disease in Gothenburg, 1985. *BMJ* 1989; 299:1131-4.
45. Bonnevie O. The incidence of duodenal ulcer in Copenhagen county. *Scand J Gastroenterol* 1975;10:385-93.
46. Bonnevie O. The incidence of gastric ulcer in Copenhagen county. *Scand J Gastroenterol* 1975;10:231-9.
47. Rosenstock SJ, Jorgensen T. Prevalence and incidence of peptic ulcer disease in a Danish County – a prospective cohort study. *Gut* 1995;36:819-24.
48. SBU. Ont i magen – metoder för diagnos och behandling av dyspepsi. Stockholm; Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). 2000; SBU-rapport nr 150.
49. Bhasin DK, Sharma BC, Ray P, Pathak CM, Singh K. Comparison of seven and fourteen days of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a report from India. *Helicobacter* 2000;5:84-7.
50. Calvet X, Ducons J, Bujanda L, Bory F, Montserrat A, Gisbert JP. Seven versus ten days of rabeprazole triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1696-701.
51. Calvet X, Lopez-Lorente M, Cubells M, Bare M, Galvez E, Molina E. Two-week dual vs. one-week triple therapy for cure of *Helicobacter pylori* infection in primary care: a multicentre, randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13: 781-6.
52. Chu KM, Choi HK, Tuen HH, Law SY, Branicki FJ, Wong J. A prospective randomized trial comparing the use of omeprazole-based dual and triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1436-42.
53. Colin R. Duodenal ulcer healing with 1-week eradication triple therapy followed, or not, by anti-secretory treatment: a multicentre double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1157-62.
54. Dammann HG, Folsch UR, Hahn EG, von Kleist DH, Klor HU, Kirchner T, et al. Eradication of *H. pylori* with pantoprazole, clarithromycin, and metronidazole in duodenal ulcer patients: a head-to-head comparison between two regimens of different duration. *Helicobacter* 2000;5: 41-51.
55. De Francesco V, Zullo A, Hassan C, Della Valle N, Pietrini L, Minenna MF, et al. The prolongation of triple therapy for *Helicobacter pylori* does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomised study. *Dig Liver Dis* 2004;36:322-6.

56. de Silva HA, Hewavisenthi J, Pathmeswaran A, Dassanayake AS, Navaratne NM, Peiris R, de Silva HJ. Comparison of one week and two weeks of triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in a Sri Lankan population: a randomised, controlled study. *Ceylon Med J* 2004;49:118-22.
57. Fennerty MB, Kovacs TO, Krause R, Haber M, Weissfeld A, Siepmann N, Rose P. A comparison of 10 and 14 days of lansoprazole triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med* 1998;158:1651-6.
58. Gisbert JP, Dominguez-Munoz A, Dominguez-Martin A, Gisbert JL, Marcos S. Esomeprazole-based therapy in *Helicobacter pylori* eradication: any effect by increasing the dose of esomeprazole or prolonging the treatment? *Am J Gastroenterol* 2005;100:1935-40.
59. Graham DY, Breiter JR, Ciociola AA, Sykes DL, McSorley DJ. An alternative non-macrolide, non-imidazole treatment regimen for curing *Helicobacter pylori* and duodenal ulcers: ranitidine bismuth citrate plus amoxicillin. The RBC *H. pylori* Study Group. *Helicobacter* 1998;3:125-31.
60. Hsu CC, Chen JJ, Hu TH, Lu SN, Changchien CS. One-week versus two-week H₂-receptor antagonist in combination with amoxicillin and tinidazole for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Hepatology* 2005;52:1617-21.
61. Hsu CC, Lu SN, Changchien CS. One-week low-dose triple therapy without anti-acid treatment has sufficient efficacy on *Helicobacter pylori* eradication and ulcer healing. *Hepatology* 2003;50:1731-4.
62. Kamberoglou D, Polymeros D, Sanidas I, Doulgeroglou V, Savva S, Patra E, Tzias V. Comparison of 1-week vs 2- or 4-week therapy regimens with ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1493-7.
63. Kaviani MJ, Malekzadeh R, Vahedi H, Sotoudeh M, Kamalian N, Amini M, Massarrat S. Various durations of a standard regimen (amoxicillin, metronidazole, colloidal bismuth sub-citrate for 2 weeks or with additional ranitidine for 1 or 2 weeks) on eradication of *Helicobacter pylori* in Iranian peptic ulcer patients. A randomized controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:915-9.
64. Knigge K, Kelly C, Peterson WL, Fennerty MB. Eradication of *Helicobacter pylori* infection after ranitidine bismuth citrate, metronidazole and tetracycline for 7 or 10 days. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:323-6.
65. Maconi G, Parente F, Russo A, Vago L, Imbesi V, Porro GB. Do some patients with *Helicobacter pylori* infection benefit from an extension to 2 weeks of a proton pump inhibitor-based triple eradication therapy? *Am J Gastroenterol* 2001;96:359-66.
66. Maconi G, Russo A, Imbesi V, Cucino C, Bianchi Porro G. Prolonging proton pump inhibitor-based anti-*Helicobacter pylori* treatment from one to two weeks in duodenal ulcer: is it worthwhile? *Dig Liver Dis* 2000;32:275-80.
67. Marchi S, Costa F, Bellini M, Belcari C, Mumolo MG, Tornar A, et al. Ranitidine bismuth citrate-based triple therapy for seven days, with or without further

anti-secretory therapy, is highly effective in patients with duodenal ulcer and Helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:547-50.

68. Mesquita MA, Lorena SL, Almeida JR, Montes CG, Guerrazzi F, Campos LT, Zeitune JM. One-week dual therapy with ranitidine bismuth citrate and clarithromycin for the treatment of Helicobacter pylori infection in Brazilian patients with peptic ulcer. *World J Gastroenterol* 2005;11:3566-9.

69. Miehle S, Meining A, Lehn N, Hochter W, Weingart J, Simon T, et al. Comparison of omeprazole, metronidazole and clarithromycin with omeprazole/amoxicillin dual-therapy for the cure of Helicobacter pylori infection. *Digestion* 1998;59:646-50.

70. Tepes B, Krizman I, Goresek M, Gubina M, Orel I. Is a one-week course of triple anti-Helicobacter pylori therapy sufficient to control active duodenal ulcer? *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1037-45.

71. Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuzi Z, et al. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates Helicobacter pylori and heals patients with duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1457-65.

72. Vakil N, Lanza F, Schwartz H, Barth J. Seven-day therapy for Helicobacter pylori in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:99-107.

6. Gastroesofageal refluxsjukdom

Slutsatser

- Normaldos protonpumpshämmare (PPI) är mer effektivt än histamin-2-receptorantagonister (H2RA) vid behandling av patienter med diagnostiserad refluxsjukdom med esofagit upp till 8 veckor (Evidensstyrka 1). Längre behandlingstid och högre syrahämning ger större andel patienter med läkt esofagit (Evidensstyrka 1).
- Kontinuerlig behandling med PPI är mer effektivt än PPI vid behov vid långtidsbehandling av refluxsjukdom med esofagit (Evidensstyrka 1).
- Behandling med PPI vid behov är effektivare än placebo och likvärdigt med kontinuerlig PPI vid långtidsbehandling av endoskopinegativ refluxsjukdom (Evidensstyrka 1).
- Det finns vetenskapligt underlag för långtidsbehandling med PPI även hos unga individer eftersom behandlingen är säker (Evidensstyrka 1), och har likvärdig effekt som kirurgi (Evidensstyrka 2). Vid kirurgisk behandling finns dödlighet rapporterad, och biverkningar förekommer ofta (Evidensstyrka 1).
- Det saknas evidens för att PPI är mer effektivt än H2RA vid initial behandling av endoskopinegativ refluxsjukdom.
- Det saknas bra interventionsstudier som stödjer användandet av livsstilsförändringar.
- Det saknas publicerade artiklar som studerat betydelsen av kontroll av utläkning av esofagit.

- Det saknas evidens för kostnadseffektivitet för såväl episodisk behandling som ”vid behovsbehandling” för handläggning av patienter med gastroesofageal refluxsjukdom (GERD) pga motstridiga resultat (episodisk behandling) eller alltför få studier av tillräckligt hög kvalitet (vid behovsbehandling).

Bakgrund

Vad är gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)?

Gastroesofageal reflux innebär ett flöde av ventrikelinnehåll genom gastroesofageala övergången i oral riktning till esofagus. Reflux är ett normalt fenomen som under fysiologiska förhållanden framför allt inträffar efter måltider och vid fysisk aktivitet [1,2]. Sådana episoder av reflux är kortvariga och det refluxade materialet (refluxatet) återförs i normala fall snabbt till ventrikeln av peristaltiken i esofagus. Ytterligare skyddsmekanismer mot skadliga effekter av refluxatet är lokala skyddsfaktorer i esofagus slemhinna och skyddsfaktorer i och buffrande effekt av saliven. Reflux av gas (rapning), framför allt av nedsväld luft, är resultatet av en skyddsreflex varvid distala esofagussfinktern relaxerar vid distention av övre delen av magsäcken [3].

Om den gastroesofageala refluxen ökar eller om skyddsfaktorerna sviktar kan reflux ge upphov till symtom eller skador i esofagus. Gränsen mellan vad som är friskt och sjukt är otydlig. Det är väl dokumenterat att symtom som kan hänföras till gastroesofageal reflux är vanliga i befolkningen och av en sådan art att många aldrig söker hjälp för dem [4,5]. En del patienter kan emellertid ha uttalad reflux med mycket lite eller inga symtom och sjukdomen uppdagas först när striktur (förträngning) eller i ovanliga fall cancer i esofagus utvecklats. Till svårigheterna att fastställa vad som är friskt eller sjukt bidrar det faktum att det inte finns någon bra metod för diagnostik. Endoskopiska tecken på esofagit sekundärt till reflux ses bara hos en del patienter med refluxsjukdom [6]. Vid pH-mätning i esofagus ses ett stort överlapp i reflux till distala esofagus mellan asymtomatiska individer och patienter med lindrigare refluxsjukdom [7]. Symtomen på gastroesofageal reflux är heller inte

helt specifika och symtomet halsbränna kan förekomma utan påvisbar relation till gastroesofageal reflux, så kallad funktionell halsbränna [8].

Det är således inte idag möjligt att ge en entydig definition av refluxsjukdom. Den diffusa gränsen mellan friskt och sjukt gör att det ter sig svårt att hitta en användbar definition. De senaste åren har det skett en fokusering på försämrad livskvalitet pga refluxsymtom som diagnoskriterium. I en koncensusrapport har på detta sätt gjorts försök att ta fram en allmänt accepterad definition [9]. Denna uttrycker en expertpanels åsikter och kan inte sägas vara evidensbaserad.

Patienter med refluxsjukdom utgör en heterogen grupp som i litteraturen brukar indelas efter förekomst eller avsaknad av esofagit. Hos patienter med esofagit är läkning av densamma en ofta använd end-point vid läkemedelsstudier. I gruppen av patienter som saknar endoskopiska tecken på esofagit, så kallad endoskopinegativ refluxsjukdom (ENRD), är en sådan end-point inte möjlig utan studier använder effekt på symtom eller livskvalitet som end-point. Det är dessutom viktigt vid utvärdering av litteraturen att skilja på patienter med ENRD, som definitionsmässigt genomgått endoskopi, och outredda patienter med refluxbesvär, så kallad outredd reflux. Den senare gruppen är den man möter i ett primärvårdsperspektiv, se Kapitel 3 (avsnittet om outredd dyspepsi). För aktuella definitioner, se Faktaruta 6.1.

Faktaruta 6.1 Definitioner.

GERD: Samlingsbegrepp på alla patienter med gastroesofageal refluxsjukdom

Outredd reflux: Outredda patienter med refluxsymtom

Esofagit: Endoskopiskt identifierbara erosioner i esofagus

ENRD: Patienter med GERD där endoskopi inte visat tecken på esofagit

Naturalförlopp

Det är av naturliga skäl svårt att få en uppfattning om naturalförloppet (det ordinära sjukdomsförloppet) vid refluxsjukdom. Alla patientmaterial som studeras är mer eller mindre selekterade och de flesta patienter utsätts eller har utsatts för någon form av behandling. Även patienter som inte söker läkare kan självmedicinera mot sina besvär eftersom många läkemedel finns tillgängliga utan recept. Det finns dock en del studier publicerade där man följt patienter under olika lång tid för att se hur deras sjukdom utvecklas. Generellt rör det sig om heterogena grupper där man snarare undersöker långtidseffekter av behandling än naturalförlopp. Enda undantaget är en japansk studie där man följt patienter som ingått i ett ”surveillance”-program för ventrikelcancer i genomsnitt i 5,5 år [10]. Man fann då att bland patienter med esofagitgrad A–B (enligt Los Angeles-definitionen) som inte behandlades fick endast 10 procent en progression av sin esofagit medan 30 procent läkte spontant.

Bland övriga studier har patienterna följts i mer än 10 år i tre studier. I en finsk studie följdes 60 patienter 17–22 år och man fann att de flesta fortfarande hade symtom men att många inte längre medicinerade [11]. Frekvensen av esofagit hade sjunkit i gruppen men sex av femtio hade utvecklat Barretts esofagus. I en mindre studie från Italien fann man att majoriteten av patienter med endoskopinegativ refluxsjukdom (ENRD) hade utvecklat esofagit efter i genomsnitt 10 år [12]. En irländsk studie där patienter med esofagit följdes upp med telefonintervju visade att majoriteten av patienterna fortfarande hade symtom men att många inte medicinerade [13]. Ett flertal studier med kortare uppföljning visar liknande resultat: majoriteten av patienterna har kvar sina besvär men påfallande många patienter använder inte någon medicinering [14–17].

Sammanfattningsvis talar de studier som finns för att refluxsjukdom i de flesta fall är stabil över tid och att det är ovanligt att sjukdomen helt försvinner eller går över i en allvarligare form. Det faktum att en stor andel patienter i vissa studier inte behandlas trots att de har symtom kan tolkas som att man lär sig att leva med sina besvär.

Genusperspektiv

En systematisk översikt visar att det inte finns någon könsskillnad i förekomst av refluxsymtom [18]. Dock hade flertalet studier exkluderat gravida kvinnor pga den väldokumenterade associationen mellan refluxsymtom och graviditet. Även när det gäller utfallet av behandling är det visat att det inte finns någon könsskillnad [15].

Esofageal pH-mätning

Mätning av pH (mått på en lösningens surhetsgrad) i esofagus introducerades på 1960-talet som ett fysiologiskt test och referensmetod ("gold standard") för refluxsjukdom [19,20]. Under 1980-talet utvecklades teknik för ambulatorisk pH-mätning (se ordlista Kapitel 10) och metoden fick snabb spridning. Initiala studier visade att 24 timmars pH-mätning hade hög sensitivitet och specificitet [1]. Emellertid har det senare visat sig att det finns en stor grupp patienter med refluxbesvär och avsaknad av esofagit som har kvantitativt normal pH-mätning enligt gängse definition och samtidigt besvär av episoder av syraexposition i esofagus [7,21]. Hos dessa patienter finns ett stort behov av ett objektivt test för refluxsjukdom, men överlappet mellan friska och sjuka gör att det inte går att dra en absolut gräns vid pH-mätning mellan vad som är friskt eller sjukt. I klinisk verksamhet måste istället pH-mätning användas tillsammans med fynd vid endoskopi och symtombild när diagnosen refluxsjukdom ska ställas. Indikation för pH-mätning föreligger framför allt vid atypiska eller oklara symtom samt inför kirurgi.

De senaste åren har kateterfri pH-mätning utvecklats, så kallad BRAVO-mätning [2]. Denna teknik innebär att man fäster en kapsel i matstrupens slemhinna som trådlöst överför pH-data till en minnesenhet. Patienten besväras då inte av en kateter i näsa och svalg vilket kan leda till mer fysiologiska undersökningar. Normalvärden håller på att utarbetas, framtiden får utvisa om den kateterfria tekniken kommer att ändra pH-mätningens roll i diagnostik av refluxsjukdom.

Frågeställningar

1. Lönar det sig att ge råd om livsstilsförändringar?
2. Vilken är den bästa medicinska behandlingsstrategin?
 - 2a. Finns det evidens för att normaldos PPI är mer effektivt än H2RA vid behandling av patienter med diagnostiserad erosiv refluxsjukdom upp till 8 veckor?
 - 2b. Finns det evidens för att längre behandlingstid med PPI och högre dos av PPI ger större andel patienter med läkt esofagit?
 - 2c. Finns det evidens för att kontinuerlig behandling med PPI är mer effektivt än PPI vid behov vid långtidsbehandling av refluxsjukdom med esofagit?
 - 2d. Finns det evidens för att PPI är mer effektivt än H2RA vid initial behandling av endoskopinegativ refluxsjukdom?
 - 2e. Finns det evidens för att PPI vid behov är effektivare än placebo?
 - 2f. Finns det evidens för att PPI vid behov är likvärdigt med kontinuerlig PPI vid långtidsbehandling av endoskopinegativ refluxsjukdom (ENRD)?
3. Finns indikation för livslång syrahämning oavsett ålder?
4. Ska man kontrollera utläkning av esofagit?
5. Vilken är den mest kostnadseffektiva behandlingsstrategin vid läkemedelsbehandling av GERD?

Resultat

1. Lönar det sig att ge råd om livsstilsförändringar?

- Frågeställningen kan inte besvaras, det saknas bra interventionsstudier som stödjer användandet av livsstilsförändringar.

Litteratursökning från 1966 t o m september 2005 för denna frågeställning gav åtta studier (se Bilaga 2, www.sbu.se/dyspepsireflux), fem av dessa befanns relevanta vid genomgång av abstrakt och bedömdes i fulltext, Tabell 6.1. Två referenser användes för att besvara frågeställningen.

Förändring av kost och levnadsvanor anses vara en viktig del i behandlingen av refluxsjukdom och blir ofta det första steget i behandlingen. Råden innefattar viktnedgång, snus- och rökstopp, undvikande av kaffe, alkohol, choklad, fet och starkt kryddad mat, höjd sänghuvudända samt undvikande av sena kvällsmål. Många av råden har en logisk bakgrund, såväl nikotin, koffein som alkohol sänker trycket i matstrupens nedre sfinkter (muskelgrupp som sluter en öppning) i övergången mot magsäcken och kan därmed tänkas leda till refluxepisoder. Genom att undvika sena måltider förhindrar man att den postprandiala (efter måltid) refluxen kommer i liggande ställning och höjd huvudända förbättrar tömningen av esofagus med gravitationens hjälp.

För att undersöka vilket vetenskapligt underlag det finns för dessa råd utfördes en litteratursökning enligt ovan. I en liten randomiserad studie sågs förbättring av esofagit genom att höja huvudändan på sängen [22]. I en svensk randomiserad studie undersöktes betydelsen av viktnedgång, men ingen effekt kunde ses vare sig på symtom eller pH-mätning, Tabell 6.1 [23].

Båda de redovisade studierna har lågt bevisvärde och är dessutom känsliga för typ I- och typ II-fel. Det finns således idag inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att besvara frågeställningen. En viktig anledning till att det finns så få studier gjorda är att ämnet är svårstuderat med korrekta vetenskapliga metoder. Det går t ex inte att blinda råd om livsstilsförändringar och höjd huvudända. En annan bidragande orsak är att läkemedelsindustrin, som har en stark påverkan på vilken typ av forsk-

ning som görs inom detta område, har mindre intresse av att studera effekten av levnads- och kostråd än av nya läkemedel. Det finns emellertid epidemiologiska data som talar för att åtminstone en del levnadsråd kan ha en plats i handläggningen av refluxsjukdom. En metaanalys från 2005 visar att det finns en svag riskökning för refluxsymtom, esofagit och esofaguscancer med ökande kroppsvikt [24]. Beträffande rökning, alkohol, kaffe, choklad och fet mat talar dock epidemiologiska studier för att det inte finns något samband med refluxsymtom eller esofagit [25].

2. Vilken är den bästa medicinska behandlingsstrategin?

- Det finns evidens för att normaldos PPI är mer effektiva än H2RA vid behandling av patienter med diagnostiserad refluxsjukdom med esofagit upp till 8 veckor (Evidensstyrka 1). Längre behandlingstid och högre syrahämning ger större andel patienter med läkt esofagit (Evidensstyrka 1).
- Det finns evidens för att kontinuerlig behandling med PPI är mer effektivt än PPI vid behov vid långtidsbehandling av refluxsjukdom med esofagit (Evidensstyrka 1).
- Det saknas evidens för att PPI är mer effektiva än H2RA vid initial behandling av endoskopinegativ refluxsjukdom.
- Det finns evidens för att behandling med PPI vid behov är effektivare än placebo och likvärdigt med kontinuerlig PPI vid långtidsbehandling av endoskopinegativ refluxsjukdom (Evidensstyrka 1).

Litteratursökning för denna frågeställning gjordes i flera steg som redovisas i Bilaga 2, www.sbu.se/dyspepsireflux. Utvalda studier redovisas i Tabell 6.2 och Tabell 6.3.

Den medicinska behandlingen av gastroesofageal refluxsjukdom består av lokalt verkande och syraneutraliserande läkemedel (algin-syra och antacida) samt syrasekretionshämmande läkemedel (histamin-2-receptorantagonister, H2RA, och protonpumpshämmare, PPI). Den medicinska litteraturen kring framför allt de sistnämnda läkemedlen

är omfattande. Denna rapport baseras i huvudsak på tre metaanalyser som publicerades 2004 [25,26] och 2005 [27] samt enskilda studier som publicerats senare. Även enskilda studier som publicerats tidigare och som bedömts ha intresse för medicinsk behandlingsstrategi har tagits med. Här avses behandling av patienter med endoskopiskt verifierad esofagit eller endoskopinegativ refluxsjukdom (ENRD). Behandling av patienter med refluxsymtom som inte är utredda avhandlas i kapitlet om outredd dyspepsi. Värden av motorikstimulerande läkemedel har inte tagits med eftersom det enda väldokumenterade preparatet, cisapride, inte längre är registrerat i Sverige pga biverkningar.

Effektivitet

Protonpumpshämmare är de mest effektiva läkemedlen för att behandla refluxsjukdom med esofagit. Vid akut behandling av esofagit visar en metaanalys en ökad läkningsfrekvens på 31 procent för PPI jämfört med H2RA [25] och vid långtidsbehandling ger PPI 39 procent mindre risk att få återfall av esofagit jämfört med H2RA [25].

För ENRD är bilden inte lika entydig. Det finns tre direkt jämförande studier varav en visar att PPI är mer effektivt än H2RA för symptomlindring av halsbränna. De övriga två visar ingen signifikant skillnad. Metaanalys av dessa tre studier blir inte signifikant, se Tabell 6.2 [26]. En annan studie har jämfört PPI mot H2RA avseende generell symptomförbättring vilken visar en bättre effekt av PPI vid ENRD [28]. Det vetenskapliga underlaget är sålunda ofullständigt vad avser effekten av PPI jämfört med H2RA för symptomförbättring vid ENRD. Vid en sammanvägning av data visar två av fyra studier bättre effekt av PPI och i de övriga två ingen skillnad mellan behandlingarna.

För övriga läkemedel gäller att alginsyra (lokalt verkande läkemedel mot reflux) är dokumenterat bättre än placebo avseende symptomlindring vid GERD, metaanalysen visar en absolut skillnad på 31 procent [25]. Det saknas studier som jämför esofagitläkning mellan alginsyra och placebo. Antacida (syranneutraliserande läkemedel) har inte visats ha bättre effekt än placebo, varken på symptom eller esofagitläkning, antal studier är dock få [25]. H2RA ger 22 procent bättre esofagitläkning än antacida eller alginsyra [25].

Initial behandling

Protonpumpshämmare är förstahandspreparat pga sin effektivitet. Behandling med normaldos, motsvarande omeprazol 20 mg, leder till läkning av esofagit hos i genomsnitt 68 procent av patienterna efter 4 veckor i en metaanalys [25]. Genom att förlänga behandlingen med 4 veckor uppnås läkning hos ytterligare 14 procent enligt samma metaanalys. Att dubbla dosen PPI ger en förbättrad läkning på 5 procent [25], esomeprazol 40 mg har då räknats som dubbel dos i förhållande till omeprazol 20 mg. Det finns inga hållpunkter för att det finns några skillnader mellan olika PPI vid ekvipotenta doser (doser med samma syrahämmande förmåga) [29–33].

Fortsatt behandling

Majoriteten av patienter med refluxsjukdom får återfall av symtomen om deras medicinska behandling sätts ut [34].

När fortsatt medicinsk behandling ska planeras görs delvis andra överväganden än vid den initiala behandlingen. Målet är förstås att patienten ska vara symtomfri men samtidigt måste hänsyn tas till eventuella långsiktiga bieffekter av medicineringen. Risker för återfall av esofagit under behandling är 22 procent om patienten fortsätter med normaldos PPI (ekvivalent med 20 mg omeprazol) [27]. Metaanalyser visar att risken för återfall ökar om man sänker dosen syrahämmande medicinering genom att halvera dosen PPI eller övergå till H2RA, se Tabell 6.4 [25]. Dock får man en ökad mängd biverkningar om man långtidsbehandlar med fulldos PPI [27]. H2RA ger mindre risk för återfall än placebo [27].

Ett annat sätt att minska dosen syrahämmande läkemedel är att ge behandling intermittent eller vid behov. Det senare innebär att patienten själv styr sin medicinering och tar läkemedel efter eget gottfinnande när symtomen kommer på. Medicinering vid behov är framför allt studerat på patienter med ENRD. Ett problem vid sådana studier är vilken end-point som ska användas, förekomst av symtom är ju en förutsättning för behandling vid behov och är svårt att använda för att utvärdera behandlingen. En vanlig end-point är ”ovilja att fortsätta med rando-

miserad terapiarm” vilket är en variabel som påverkas av en lång rad faktorer. Man ser också att en hög andel patienter klarar sig på placebo vid behov (48–86 procent) även om PPI i samtliga studier ger signifikant högre andel patienter som fortsätter behandling [25]. En genomgång av samtliga studier av PPI vid behov visar att det genomsnittliga behovet av läkemedel är 0,39 tabletter per dag [25] vilket gör ”vid behovsmedicinering” till ett attraktivt alternativ, både ur ett ekonomiskt perspektiv och vad gäller effekten av syrahämning på lång sikt. Studier som jämfört PPI vid behov med kontinuerlig PPI vid ENRD avseende vilja att fortsätta den terapiarm man var randomiserad till visar likvärdigt eller bättre resultat för ”vid behovsbehandling” [25]. En färsk systematisk översikt visar dock att recidivfrekvensen av esofagit är högre vid intermittent behandling med PPI än vid behandling med kontinuerlig normaldos, Tabell 6.2 [35]. Dessutom har nyligen publicerats en randomiserad studie på patienter med esofagit där recidivfrekvensen var högre under ”vid behovsmedicinering”, Tabell 6.3 [36].

Eradikering av *Helicobacter pylori* och refluxsjukdom

Det har varit omdebatterat huruvida infektion med *H. pylori* påverkar refluxsjukdom. Eftersom *H. pylori*-infektionen i senstadier leder till en minskad syraproduktion i magsäcken kan man tänka sig att detta skulle kunna göra att en samtidig refluxsjukdom blev lindrigare. Vidare skulle man teoretiskt kunna utlösa eller förvärra refluxsjukdom genom att eradikera *H. pylori*. Det finns studier med motsägande resultat [37,38]. I en färsk systematisk översikt konstateras att det för närvarande inte går att dra några säkra slutsatser om betydelsen av *H. pylori* vid refluxsjukdom [39].

Nattligt symtomgenombrott

Trots att PPI ger en effektiv hämning av syrasekretionen får en majoritet av patienter som står på normaldos perioder med lågt pH i ventrikeln nattetid. Det har föreslagits att man kan hjälpa patienter som har besvär av detta genom att lägga till behandling med H2RA vid sänggåendet. En nyligen publicerad Cochrane-översikt visar att det inte går att dra några slutsatser om denna behandlings effektivitet utifrån de studier som finns publicerade [40].

3. Finns indikation för livslång syrahämning oavsett ålder?

- Det finns vetenskapligt underlag för långtidsbehandling med PPI även hos unga individer eftersom behandlingen är säker (Evidensstyrka 1), och har likvärdig effekt som kirurgi (Evidensstyrka 2). Vid kirurgisk behandling finns dödlighet rapporterad, och biverkningar förekommer ofta (Evidensstyrka 1).

Litteratursökningen gav 81 referenser som bedömdes i abstraktform. Sjutton av dessa bedömdes relevanta för frågeställningen och bedömdes i fulltext. Inga interventionsstudier hittades men fyra publikationer användes för att besvara frågeställningen, se Tabell 6.5. Dessutom har en Cochrane-rapport använts [27].

För bedömningen av antirefluxkirurgi kontra medicinsk behandling har en systematisk översikt från år 2000 [49] och därefter uppdaterad 2004 använts [51]. Därefter har en jämförande studie mellan medicinsk och kirurgisk behandling publicerats, se Tabell 6.3.

När man ska ta ställning till om en ung eller medelålders patient med refluxsjukdom ska behandlas kontinuerligt med syrahämmande läkemedel är det två faktorer som måste beaktas: säkerheten med kontinuerlig syrahämning på lång sikt och vilka alternativ som finns till den syrahämmande behandlingen.

Säkerhet

Behandling med PPI leder till låg frekvens av biverkningar vid korttidsbehandling [41]. Vid långtidsbehandling visar dock en metaanalys att normaldos PPI leder till ökad frekvens biverkningar totalt jämfört med placebo och ökad frekvens huvudvärk jämfört med H2RA [27]. I samband med att PPI introducerades på 1980-talet uppmärksammades att kraftig syrahämning leder till hypergastrinemi. Hos gnagare sågs också utveckling av carcinoider (speciell tumörform) i magsäcksslemhinnan, men detta har inte setts hos människa. Gastrinnivåerna vid PPI-behandling i kliniska doser blir inte så höga som vid atrofisk gastrit och Zollinger-Ellison syndrom. Däremot är det fortfarande oklart om lätt

förhöjda gastrinnivåer innebär någon risk under väldigt lång behandlingstid [42]. På liknande sätt föreligger oklarhet om utvecklingen av atrofisk gastrit hos HP-positiva patienter som långtidsbehandlas med PPI [42–44].

Sammanfattningsvis är långtidsbehandling med PPI säker men vi saknar fortfarande data för riktigt långa uppföljningstider (>20 år). PPI har funnits på marknaden i cirka 20 år.

Alternativ behandling

Det enda alternativet till medicinsk långtidsbehandling är operation med fundoplikation som antingen kan göras öppet eller laparoskopiskt. Det finns visserligen flera endoskopiska behandlingsmetoder mot refluxsjukdom beskrivna, men de är än så länge så dåligt dokumenterade att de fortfarande befinner sig på experimenstadiet och ska inte göras utanför kliniska studier [45].

Kirurgi mot refluxsjukdom har bedrivits sedan 1950-talet och dess effekt och biverkningar är väl dokumenterade. Publicerade resultat, som ofta är från specialiserade centra, visar goda resultat med få recidiv vid långtidsuppföljning [46]. En stor del av patienterna drabbas dock av biverkningar i form av gasbesvär och förlust av kräk- och rapförmåga [46,47]. Dessutom har frågetecken rests om operationernas effektivitet i klinisk praxis då en stor andel patienter drabbades av recidiv i en svensk uppföljningsstudie som gjordes fyra år postoperativt [48].

En systematisk översikt jämförande kirurgi med medicinsk behandling publicerades 2000 [49] och uppdaterades 2004 [25], (se Tabell 6.2). Vid jämförelse mellan PPI och kirurgi fann man ingen skillnad i behandlingsresultat medan kirurgi befanns överlägset antacida och H₂RA. Man fann att antirefluxkirurgi var förenat med en liten men betydelsefull mortalitet på 0,1–0,5 procent. Samma frekvens av postoperativa dödsfall finns rapporterad från Finland [50]. År 2005 har en brittisk studie publicerats som vid korttidsuppföljning visar en något förbättrad livskvalitet efter kirurgi, men studiedesignen gör att studiens resultat kan ifrågasättas [51].

4. Ska man kontrollera utläkning av esofagit?

- Kan ej besvaras, det finns inga publicerade artiklar som studerat frågeställningen.

Litteratursökningen (se Bilaga 2) gav 17 referenser, vid bedömning av abstrakt befanns inga vara relevanta för frågeställningen.

Ekonomiska aspekter

Frågeställningar

5. Vilken är den mest kostnadseffektiva behandlingsstrategin vid läkemedelsbehandling av GERD?
 - 5a. Kan personer med GERD behandlas mer kostnadseffektivt med protonpumpshämmare (PPI) än med histamin-2-receptorantagonister (H2RA) vid episodisk behandling?
 - 5b. Kan personer med GERD behandlas mer kostnadseffektivt med protonpumpshämmare (PPI) än med histamin-2-receptorantagonister (H2RA) med så kallad ”vid behovsbehandling”?

Resultat

5a. Kan personer med GERD behandlas mer kostnadseffektivt med protonpumpshämmare (PPI) än med histamin-2-receptorantagonister (H2RA) vid episodisk behandling?

- Det saknas evidens för kostnadseffektivitet för episodisk behandling vid handläggning av patienter med GERD pga motstridiga resultat.

I en Markov-modell jämförs episodisk behandling efter initial läkning av erosiv esofagit (vecka 1–8): omeprazol 20 mg med ranitidin 150 mg x 2, med underhållsbehandling (vecka 9–20): omeprazol 40 mg – med ranitidin 300 mg x 2 [52]. Uppföljningstiden var ett år. Modellen utgör till vissa delar en fortsättning av en tidigare publicerad svensk studie [53].

Till grund för beräkningarna användes vid tiden aktuella svenska läkemedelskostnader och inkluderades även produktionsförluster till följd av sjukfrånvaro. Vad avser episodisk behandling beräknas omeprazol vara dominant dvs ge både bättre effekt (fler symtomfria dagar) och lägre kostnad än ranitidin (Tabell 6.6). Även vad gäller underhållsbehandling är omeprazol dominant jämfört med ranitidin, dvs fler symtomfria dagar till lägre kostnad. Som modellstudie bedöms denna studie ha hög relevans för svenska förhållanden [52].

I en dubbelblind RCT i sex EU-länder, dock inte Sverige, undersöktes skillnader med avseende på effekt (dagar av symtomfrihet) och kostnader av tre olika behandlingsstrategier för endoskopiverifierad GERD dvs episodisk behandling med omeprazol 10 mg, omeprazol 20 mg respektive ranitidin 150 mg x 2 [54]. Uppföljningstiden var ett år.

Resultatet beträffande effekt (dagar av symtomfrihet) visade ingen signifikant skillnad mellan de tre behandlingsalternativen. Kostnaderna avsåg läkemedel, läkarbesök, transportkostnader och kostnader för sjukfrånvaro. Resultatet vad avser kostnader, vilka beräknades specifikt enligt respektive lands relativpriser, visade att omeprazol hade högst kostnad för medverkande centra i Tyskland, Irland och Spanien, medan ranitidin hade högst kostnad för medverkande centra i England, Frankrike och Italien. Slutsatsen blev att man av studiens resultat inte kunde ange vilket alternativ som var mest kostnadseffektivt.

5b. Kan personer med GERD behandlas mer kostnadseffektivt med protonpumpshämmare (PPI) än med histamin-2-receptorantagonister (H2RA) vid ”vid behovsbehandling”?

- Det saknas evidens för kostnadseffektivitet för ”vid behovsbehandling” vid handläggning av patienter med GERD pga alltför få studier av tillräckligt hög kvalitet.

I en öppen RCT med kostnadsminimeringsanalys (CMA), dvs behandlingseffekterna förväntades vara lika varför endast kostnader analyserades, jämfördes omeprazol 20 mg vid behov enligt patienten, med läkarkontrollerad episodisk omeprazol 40 mg i två eller fyra veckor

[55]. Studien genomfördes vid 155 allmänläkarkliniker i Danmark och omfattade 1 357 endoskopiskt outhärliga patienter. Uppföljningstiden var 6 månader, uppgifter om resursanvändning inhämtades med hjälp av förda dagböcker. Resultatet visade inga signifikanta kostnadsskillnader mellan alternativen om endast direkta sjukvårdskostnader analyserades. Med tillägg för indirekta kostnader till följd av sjukfrånvaro vid GERD blev ”vid behovsbehandling” den mest kostnadseffektiva strategin med en genomsnittlig kostnad av 211 euro jämfört med 344 respektive 300 euro för de två andra alternativen. Sjukfrånvaron för patientens egen ”vid behovsbehandling” var ungefär en tredjedel jämfört med de två jämförda alternativen. Patienternas tillfredsställelse med handläggningen var lika hög oavsett alternativ (96–97 procent).

I en öppen multicenter-RCT vid 281 allmänläkarmottagningar i Norge jämfördes esomeprazol 20 mg vid behov med dels esomeprazol 20 mg daglig kontinuerlig behandling, dels ranitidin 150 mg två gånger dagligen kontinuerlig behandling för personer med symtom på GERD [56]. Ett samhällsperspektiv tillämpades med en kostnadskonsekvensanalys baserad på ”intention-to-treat”-uppföljning. Kostnader för sjukfrånvaro och förlorad fritid beräknades från patientenkäter. Resultatet visade att esomeprazol 20 mg vid behov var den mest kostnadseffektiva strategin, 221,5 euro jämfört med 295,8 euro för esomeprazol kontinuerligt och 286,6 euro för ranitidin kontinuerligt. Anmärkningsvärt var att ”vid behov”-strategin hade högst andel symtomfria (halsbränna) patienter dvs 72,2 procent jämfört med 45,1 respektive 32,5 procent för kontinuerlig behandling med esomeprazol respektive ranitidin. För att undvika att kostnader för försöket påverkade resultatet avgjorde undersökaren om läkarbesök och provtagningar skulle ha ägt rum i klinisk praxis även om försöksstudien inte pågick, vilket eventuellt kan utgöra ett problem i en öppen studie.

Tabell 6.1 Studier på livsstilsförändringar.

Författare År, referens Land	Studiedesign	Population Antal (start & slut) Antal kvinnor Antal män	Intervention (I) (dos) Behandlingstid Uppföljningstid
Harvey et al 1987 [22] Storbritannien	RCT	71 inkluderade, 43 män, 28 kvinnor 63 fullföljde	Höjd huvudända 6 veckor
Kjellin et al 1996 [23] Sverige	Randomiserad öppen	20 inkluderade, 5 män, 15 kvinnor 19 fullföljde	Viktnedgång 6 veckor Uppföljning 6 månader

KI = Konfidensintervall

RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

Kontroll (K) (dos) Behandlingstid Uppföljningstid	Resultat (I) (p-värde) 95% KI	Resultat (K) (p-värde) 95% KI	Bevisvärde
Ingen behandling 6 veckor	Symtomatisk förbättring 3,1 ggr jfr med kontroll p<0,005. Förbättrad esofagit p<0,03		Lågt
Ingen behandling Uppföljning 6 månader	Viktnedgång i medeltal 10,8 kg. Ingen skillnad i refluxsymtom eller pH-mätning	Ingen vikt- nedgång	Lågt

Tabell 6.2 Systematiska översikter GERD.

Författare År, referens	Syfte Frågeställningar	Antal studier inkluderade i slutbedömning
van Pinxteren et al 2004 [26]	Jämföra effektiviteten av korttids- behandling med PPI och H2RA vid GERD-liknande symtom och endoskopi- negativ refluxsjukdom	27
NICE 2004 [25]	Jämföra effektiviteten av olika behandlingar mot GERD	44
Donnellan et al 2004 [27]	Undersöka effekten av kontinuerlig underhållsbehandling mot GERD	51
Tao et al 2004 [40]	Undersöka effekten av tillägg av H2RA mot nattligt syragenombrott under PPI- behandling	2
Allgood et al 2000 [49]	Jämföra effektiviteten av medicinsk och kirurgisk behandling mot GERD	9
Caro et al 2001 [29]	Jämföra esofagitläkning och underhålls- behandling mellan olika PPI, H2RA och placebo	53
Edwards et al 2001 [30]	Jämföra esomeprazol med andra PPI avseende esofagitläkning	12
Sharma et al 2001 [32]	Jämföra lansoprazol 30 mg med omeprazol 20 mg	6

Effektmått	Resultat	Bevisvärde
Remission av halsbränna	PPI mot placebo, RR 0,68 (0,59–0,78), H2RA mot placebo RR 0,84 (0,74–0,95), PPI mot H2RA RR 0,74 (0,53–1,03)	Medelhögt
Esofagitläkning Symtomlindring Återfall av esofagit och symtom	Läkningsfrekvens akutbehandling PPI 31% bättre än H2RA, 95% KI 26–36. PPI ger 39% (95% KI 28–50) mindre risk för återfall i esofagit än H2RA, se vidare separat Tabell 6.4. Alginsyra ger 31% (95% KI 16–47) bättre symtomlindring än placebo. H2RA 22% (95% KI 7–36) bättre esofagitläkning än antacida/alginsyra. PPI ger läkningsfrekvens på 68% efter 4 veckor och 82% efter 8 veckor (95% KI 79–84). Dubbel dos förbättrar läkning 5% (95% KI 3–10)	Högt
Återfall av esofagit och symtom Biverkningar	Normaldos PPI ger lägst risk för återfall, RR 0,26 (95% KI 0,19–0,36), jämfört med H2RA, RR 0,36 (95% KI 0,28–0,46), och lågdos PPI, RR 0,63 (95% KI 0,55–0,73). Biverkningar dock vanligare med normaldos PPI. H2RA marginellt bättre än placebo men viss symtomlindrande effekt	Högt
Intragastriskt pH	Inga slutsatser kan dras	Högt
Endoskopifynd, pH-mätning, symtom	PPI ger likvärdig effekt som kirurgi efter dosjustering	Lågt
Esofagitläkning	Ingen skillnad mellan olika PPI	Medelhögt
Esofagitläkning	Esomeprazol 40 mg bättre än omeprazol 20 mg. Andra PPI likvärdiga omeprazol	Medelhögt
Esofagitläkning	Ingen skillnad	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6.2 fortsättning

Författare År, referens	Syfte Frågeställningar	Antal studier inkluderade i slutbedömning
Vakil et al 2003 [33]	Jämföra olika PPI	32
Klok et al 2003 [31]	Jämföra olika PPI	16
Raghunath et al 2004 [39]	1. Effekt av <i>H. pylori</i> -eradikering på GERD hos UD-patienter. 2. Effekt av <i>H. pylori</i> -infektion på GERD	28
Zacny et al 2005 [35]	Effekten av intermittent och "vid behovs-behandling" på esofagit och halsbränna	14

GERD = Gastroesofageal refluxsjukdom

H2RA = Histamin-2-receptorantagonister

KI = Konfidensintervall

NERD = Endoskopinegativ

PPI = Protonpumpshämmare

RR = Relativ riskkvot

UD= Ulcus duodeni

Effektmått	Resultat	Bevisvärde
Esofagitläkning Symtomlindring	Lågdos sämre än normaldos. Högdos ger snabbare symtomlindring och högre läkningsfrekvens	Medelhögt
Esofagitläkning Symtomlindring	Esomeprazol 40 mg bättre än omeprazol 20 mg, inga skillnader i övrigt	Medelhögt
Esofagit, halsbränna, pH-mätning	1. Ingen effekt 2. Otillräckliga data	Medelhögt
Esofagitläkning Symtomlindring	Intermittent behandling ineffektiv vid esofagit. PPI vid behov kan användas vid NERD	Medelhögt

Tabell 6.3 Terapistudier.

Författare År, referens Land	Studie- design	Population Antal (start & slut) Antal kvinnor/ålder Antal män/ålder	Intervention (I) (dos) Behandlingstid Uppföljningstid
Kuipers et al 2004 [37] Nederländerna	RCT	231 (46% kvinnor) 202 fullföljde	Kontinuerlig omeprazol 2 år
Mahon et al 2005 [51] Storbritannien	Öppen randomiserad	217 203 fullföljde	Fundoplikation 1 år
Sjöstedt et al 2005 [36] Sverige	Öppen randomiserad	477 (39% kvinnor) 424 fullföljde	Omeprazol 20 mg dagligen 6 månader
Wu et al 2004 [38] Hongkong	RCT	104 (53% kvinnor) 104 fullföljde	Trippelbehandling Underhållsbehandling 12 månader

GSRs = Symtomskattningsformulär

PGWB = Livskvalitetsformulär

RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

Kontroll (K) (dos) Behandlingstid Uppföljningstid	Resultat (I) (p-värde) 95% KI	Resultat (K) (p-värde) 95% KI	Bevisvärde
Kontinuerlig omeprazol + <i>H. pylori</i> -eradikering 2 år	Mindre gastrit p<0,001 Oförändrat symtom	Oförändrat gastrit Oförändrat symtom	Högt
PPI-behandling	GSRS 37,0 PGWB 106,2 p=0,003	GSRS 35,0 PGWB 100,4	Lågt
Omeprazol 20 mg dagligen vid behov 6 månader	81% i remission p<0,0001	58% i remission	Högt
Omeprazol + placebo Underhålls- behandling 12 månader	Behandlingssvikt 43,2% (29,9–56,5) p=0,043	Behandlingssvikt 21,1% (9,9–32,3)	Högt

Tabell 6.4 Jämförelse mellan risken för återfall i esofagit vid olika behandlingar; absolut riskreduktion och konfidensintervall. Efter NICE 2004 [25].

Vald behandling / Jämförd behandling	PPI låg dos	H2RA	Placebo
PPI full dos	13% (8–17%)	39% (28–50%)	55% (49–63%)
PPI låg dos		30% (19–41%)	–
H2RA			36% (7–66%)

H2RA = Histamin-2-receptorantagonister

PPI = Protonpumpshämmare

Tabell 6.5 Säkerhetsstudier.

Författare År, referens	Beskrivning
Gillen et al 2001 [42]	Översikt, grundlig men ej systematisk
Kuipers et al 1996 [43]	Retrospektiv, 2 skilda kohorter
Lundell et al 1999 [44]	Randomiserad kontrollerad undersökning, ej primär variabel
Simon et al 1991 [41]	Stor okontrollerad studie

Tabell 6.6 Ekonomiska aspekter.

Författare År, referens Land	Typ av studie Patienter Andel kvinnor Bortfall Uppföljningstid	Typ av behandling	Typ av kontroll
Stålhammar et al 1999 [54] 6 europeiska länder	Multicenter-RCT, dubbelblind N = 704, saknas uppgift om kön Bortfall 110 av 704 Uppföljning 12 mån Samhällsperspektiv	<u>Episodisk behandling</u> Omeprazol 10 mg Omeprazol 20 mg Ranitidin 150 mg x 2	Ingen placebo, tre olika läkemedel jämförs
Jönsson et al 1993 [52] Sverige	Markov, modellanalys Behandling efter initial läkning av reflux Uppföljning 32 veckor	<u>Episodisk behandling</u> Omeprazol 20 mg Ranitidin 150 mg x 2 (vecka 1–8) <u>Underhållsbehandling</u> Omeprazol 40 mg Ranitidin 300 mg x 2 (vecka 9–32)	(Modell)
Meineche-Schmidt et al 2004 [55] Danmark	Öppen multicenter-RCT vid 155 allmänläkar- kliniker. 1 357 patienter, 50% kvinnor, bortfall 18%, uppföljning 6 månader	<u>Vid-behov</u> Omeprazol 20 mg (patientstyrt). Efter 4 veckor med omeprazol 40 mg för försök och kontroll	Episodisk omeprazol 40 mg i 2 respektive 4 veckor (läkarstyrt)
Hansen et al 2005 [56] Norge	Öppen multicenter-RCT vid 281 allmänläkar- mottagningar. 2 156 patienter >18 år, 44% kvinnor, uppföljning 6 månader	<u>Vid-behov</u> Esomeprazol 20 mg. Efter 4 veckor med esomeprazol 40 mg för försök och kontroll	Kontinuerlig behandling esomeprazol 20 mg Ranitidin 300 mg

Resultat	Kommentarer	Bevisvärde
Ingen signifikant skillnad symtomfria dagar. Ingen signifikant skillnad kostnader	Kostnader för respektive land tillämpades	Högt
<u>Episodisk behandling</u> Symtomfria dagar: omeprazol > ranitidin, 290 > 246 symtomfria dagar <u>Kostnader:</u> Omeprazol < ranitidin, 6 402 < 6 830 SEK Underhållsbehandling, motsvarande utfall som episodisk behandling		Medelhögt
Kostnadsminimeringsanalys visade ingen signifikant skillnad för direkta kostnader, men däremot inklusive indirekta kostnader för sjukfrånvaro: 211 vs 344 respektive 300 euro, dvs vid behov var mest kostnadseffektivt	"Bootstrap" sensitivitetsanalys visade också signifikanta konfidensintervall	Medelhögt
Esomeprazol vid behov mest kostnadseffektivt, 221,5 euro vs 295,8 respektive 286,6 euro	Enkel sensitivitetsanalys	Lågt

Referenser

1. Johnsson F, Joelsson B, Isberg PE. Ambulatory 24 hour intraesophageal pH-monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1987;28:1145-50.
2. Wenner J, Johnsson F, Johansson J, Oberg S. Wireless oesophageal pH monitoring: feasibility, safety and normal values in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:768-74.
3. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995;109:601-10.
4. Agreus L, Svardsudd K, Talley NJ, Jones MP, Tibblin G. Natural history of gastroesophageal reflux disease and functional abdominal disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2905-14.
5. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:275-85.
6. Johnsson F, Joelsson B, Gudmundsson K, Greiff L. Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:714-8.
7. Lind T, Havelund T, Lundell L, Glise H, Lauritsen K, Pedersen SA, Anker-Hansen. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis – a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:907-14.
8. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466-79.
9. Dent J, Brun J, Fendrick A, Fennerty M, Janssens J, Kahrilas PJ, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44(suppl 2):S1.
10. Manabe N, Yoshihara M, Sasaki A, Tanaka S, Haruma K, Chayama K. Clinical characteristics and natural history of patients with low-grade reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:949-54.
11. Isolauri J, Luostarinen M, Isolauri E, Reinikainen P, Viljakka M, Keyrilainen O. Natural course of gastroesophageal reflux disease: 17–22 year follow-up of 60 patients. *Am J Gastroenterol* 1997;92:37-41.
12. Pace F, Bollani S, Molteni P, Bianchi Porro G. Natural history of gastroesophageal reflux disease without oesophagitis (NERD) – a reappraisal 10 years on. *Dig Liver Dis* 2004;36:111-5.
13. McDougall NI, Johnston BT, Kee F, Collins JS, McFarland RJ, Love AH. Natural history of reflux oesophagitis: a 10 year follow up of its effect on patient symptomatology and quality of life. *Gut* 1996;38:481-6.
14. Kuster E, Ros E, Toledo-Pimentel V, Pujol A, Bordas JM, Grande L, Pera C. Predictive factors of the long term out-

- come in gastro-oesophageal reflux disease: six year follow up of 107 patients. *Gut* 1994;35:8-14.
15. McDougall NI, Johnston BT, Collins JS, McFarland RJ, Love AH. Three- to 4.5-year prospective study of prognostic indicators in gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1016-22.
16. Schindlbeck NE, Klauser AG, Berghammer G, Londong W, Muller-Lissner SA. Three year follow up of patients with gastrooesophageal reflux disease. *Gut* 1992;33:1016-9.
17. Trimble KC, Douglas S, Pryde A, Heading RC. Clinical characteristics and natural history of symptomatic but not excess gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1995;40:1098-104.
18. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54:710-7.
19. Demeester TR, Johnson LF, Joseph GJ, Toscano MS, Hall AW, Skinner DB. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976;184:459-70.
20. Miller FA, Doberneck RC. Diagnosis of the acid-peptic diathesis by continuous pH analysis. *Surg Clin North Am* 1967;47:1325-34.
21. Shi G, Bruley des Varannes S, Scarpignato C, Le Rhun M, Galmiche JP. Reflux related symptoms in patients with normal oesophageal exposure to acid. *Gut* 1995;37:457-64.
22. Harvey RF, Gordon PC, Hadley N, Long DE, Gill TR, Macpherson RI, et al. Effects of sleeping with the bed-head raised and of ranitidine in patients with severe peptic oesophagitis. *Lancet* 1987; 2:1200-3.
23. Kjellin A, Ramel S, Rossner S, Thor K. Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1047-51.
24. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005;143:199-211.
25. Clinical Guideline 17. Dyspepsia: Management of dyspepsia in adults in primary care. National Institute for Clinical Excellence. 2004; www.nice.org.uk/CG017NICEguideline.
26. van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Art. No.:CD002095. DOI: 10.1002/14651858.CD002095.pub2.
27. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004, Issue 4. Art. No.: CD003245. DOI: 10.1002/14651858.CD003245.pub2.
28. Richter JE, Campbell DR, Kahrilas PJ, Huang B, Fludas C. Lansoprazole compared with ranitidine for the treatment of nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 2000;160:1803-9.

29. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther* 2001;23:998-1017.
30. Edwards S, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute tr oesophagitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2001;15:1729-36.
31. Klok RM, Postma MJ, van Hout BA, Brouwers JR. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1237-45.
32. Sharma VK, Leontiadis GI, Howden CW. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing standard clinical doses of omeprazole and lansoprazole in erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:227-31.
33. Vakil N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:559-68.
34. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, Narielvala FM, Mackinnon M, McCarthy JH, et al. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988;95:903-12.
35. Zacny J, Zamakhshary M, Sketris I, Veldhuyzen van Zanten S. Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H2-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1299-312.
36. Sjöstedt S, Befrits R, Sylvan A, Harthorn C, Jorgensen L, Carling L, et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:183-91.
37. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, Snel P, Goldfain D, Kolkman JJ, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2004;53:12-20.
38. Wu JC, Chan FK, Ching JY, Leung WK, Hui Y, Leong R, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on treatment of gastro-oesophageal reflux disease: a double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut* 2004;53:174-9.
39. Raghunath AS, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Systematic review: the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:733-44.
40. Tao P, Yiping W, Zheng G, Qiong W. Additional bedtime H2-receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD004275. DOI: 10.1002/14651858.CD004275.pub2.
41. Simon T, Bradstreet D. Comparative tolerability profile of omeprazole in clinical trials. *Dig Dis Sci* 1991;36:1384-9.

42. Gillen D, McColl KE. Problems associated with the clinical use of proton pump inhibitors. *Pharmacol Toxicol* 2001;89:281-6.
43. Kuipers E, Lundell L, Klinkenberg-Knol E, Havu N, Festen H, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018-22.
44. Lundell L, Miettinen P, Myrvold H, Pedersen S, Thor K, Andersson A, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Nordic Gerd Study Group. Gastroenterology* 1999;117:319-26.
45. Vakil N, Sharma P. Review article: endoscopic treatments for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1427-34.
46. Nilsson G, Wenner J, Larsson S, Johnsson F. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open fundoplication for gastrooesophageal reflux. *Br J Surg* 2004;91:552-9.
47. Engstrom C, Ruth M, Lonroth H, Lundell L. Manometric characteristics of the gastroesophageal junction after anterior versus posterior partial fundoplication. *Dis Esophagus* 2005;18:31-6.
48. Sandbu R, Khamis H, Gustavsson S, Haglund U. Laparoscopic antireflux surgery in routine hospital care. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:132-7.
49. Allgood PC, Bachmann M. Medical or surgical treatment for chronic gastro-oesophageal reflux? A systematic review of published evidence of effectiveness. *Eur J Surg* 2000;166:713-21.
50. Rantanen TK, Salo JA, Sipponen JT. Fatal and life-threatening complications in antireflux surgery: analysis of 5,502 operations. *Br J Surg* 1999;86:1573-7.
51. Mahon D, Rhodes M, Decadt B, Hindmarsh A, Lowndes R, Beckingham I, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic Nissen fundoplication compared with proton-pump inhibitors for treatment of chronic gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 2005;92:695-9.
52. Jönsson B, Stålhammar N-O. The cost effectiveness of omeprazole and ranitidine in intermittent and maintenance treatment of reflux oesophagitis – the case of Sweden. *British Journal of Medical Economics* 1993;6:111-26.
53. Lindberg G, Jönsson B. Prognostiska markörer vid refluxesofagit hellre än svepande rekommendationer. *Läkartidningen* 1992; 89:4243-4.
54. Stålhammar NO, Carlsson J, Peacock R, Muller-Lissner S, Bigard MA, Porro GB, et al. Cost effectiveness of omeprazole and ranitidine in intermittent treatment of symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. *Pharmacoeconomics* 1999;16:483-97.
55. Meineche-Schmidt V, Juhl HH, Ostergaard JE, Luckow A, Hvenegaard A. Costs and efficacy of three different esomeprazole treatment strategies for long-term management of gastro-oesophageal reflux symptoms in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:907-15.
56. Hansen AN, Wahlqvist P, Jorgensen E, Bergheim R, Fagertun H, Lund H, Moum B. Six-month management of patients following treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms – a Norwegian randomized, prospective study comparing the costs and effectiveness of esomeprazole and ranitidine treatment strategies in a general medical practitioners setting. *Int J Clin Pract* 2005;59:655-64.

7. Barretts esofagus

Slutsatser

- Prevalensen Barretts esofagus är ofullständigt känd och kan inte säkert fastställas baserat på tillgängliga data.
- Risken för patienter med Barretts esofagus att drabbas av adenocarcinom i matstrupen är förhöjd (Evidensstyrka 3) men graden av riskökning är ofullständigt känd.
- Morfologiskt avvikande fynd vid endoskopi såsom nodulära slemhinneförändringar, striktur eller ulceration liksom graden av dysplasi vid histopatologisk undersökning av biopsier från Barrett-slemhinnan ökar risken för adenocarcinom i esofagus signifikant.
- Det saknas randomiserade kontrollerade studier avseende effekten av systematiska endoskopiska undersökningar för att finna personer med Barretts esofagus (screening) varför vetenskapligt underlag för denna typ av handläggning saknas.
- Det saknas randomiserade kontrollerade studier avseende effekten av återkommande endoskopiska undersökningar av personer med Barretts esofagus ("surveillance") varför vetenskapligt underlag för denna handlägningsstrategi saknas.
- Det saknas väl designade studier och därmed vetenskapligt underlag för att risken för adenocarcinom hos personer med Barretts esofagus påverkas signifikant av behandling med syrahämmande medicinering eller antirefluxkirurgi.

Bakgrund

Barretts esofagus är ett tillstånd i vilket matstrupens normala skivepitel till följd av kronisk reflux av magsaft genomgått en omvandling (metaplasi) och därvid ersatts av cylinderepitel innehållande bägarceller, så kallad intestinal metaplasi. Diagnosen kan därför inte ställas vid enbart endoskopisk undersökning utan kräver histopatologisk undersökning av biopsier där de för den intestinala metaplasin karakteristiska bägarcellerna påvisats. Det ökande kliniska intresset för Barretts esofagus under de senaste decennierna beror på sambandet mellan gastroesofageal reflux, ett av våra vanligaste godartade gastrointestinala tillstånd, och Barretts esofagus samt att insjuknandet i adenocarcinom (elakartad tumör utgående från körtelvävnad) i esofagus ökat dramatiskt. Ett flertal studier har visat att incidensen adenocarcinom i esofagus har ökat uppåt 400 procent de senaste årtiondena och är nu en av de snabbast ökande cancerformerna i västvärlden [1–4]. De bakomliggande orsakerna till denna ökning är okända. Adenocarcinom utgående från esofagus är dock en relativt ovanlig tumorsjukdom. Sannolikt är merparten av de knappt 200 adenocarcinom i esofagus som registreras årligen i Sverige orsakade av Barrett-förändringar. Till denna kategori tillkommer även en stor andel av de adenocarcinom som uppträder vid gastroesofageala övergången och som lite olyckligt registreras som cancer i magsäcken.

Definitionen av Barretts esofagus har förändrats betydligt sedan begreppet introducerades för drygt 50 år sedan vilket försvårar tolkningen och jämförandet av studier från olika tidsperioder. På 1960- och 1970-talet definierades tillståndet som förekomst av cylinderepitel i esofagus, oavsett längd och histologisk typ. Denna definition stod sig till början av 1980-talet då ett krav på ett minst 3 cm långt segment av cylinderepitel i nedre delen av esofagus infördes [5]. ”Tre-centimeters-regeln” introducerades för att undvika överdiagnostisering av Barretts esofagus, framför allt beroende på svårighet att skilja cylinderepitel i esofagus från en rörformad del av ett hiatus hernia. Sedan det i slutet av 1980-talet framkommit att det var den intestinala typen av metaplasi som var associerad med en ökad cancerrisk förändrades definitionen genom införandet av ett krav på att denna slemhinnetyp skulle påvisas för att diagnosen skulle kunna ställas [6–8]. På 1990-talet noterades en parallell ökning i incidensen av adenocarcinom i esofagus och i gastroeso-

fageala övergången och det observerades att dysplasi och adenocarcinom även utvecklades i metaplastiska segment kortare än 3 cm [2,9]. Detta ledde till den nu vanligen accepterade definitionen av Barretts esofagus som är endoskopiskt identifierat metaplastiskt cylinderepitel i esofagus, oberoende av dess längd och förutsatt att intestinal metaplasi påvisats vid histopatologisk undersökning. Barretts esofagus indelas mot denna historiska bakgrund helt godtyckligt efter längden på det metaplastiska segmentet till kortsegment Barretts esofagus (SSBE <3 cm) och långsegment Barretts esofagus (LSBE ≥3 cm). Fynd av intestinal metaplasi vid z-linjen i en endoskopiskt normal gastroesofageal övergång där misstanke om metaplastiskt cylinderepitel inte föreligger är vanligt [10,11] men dess etiologi är kontroversiell och dess kliniska betydelse är okänd. Detta tillstånd utgörs inte av Barretts esofagus och diskuteras därför inte vidare i detta kapitel.

Barretts esofagus är ett förvärvat tillstånd med kronisk gastroesofageal refluxsjukdom som dominerande bakomliggande orsak. Studier har inte påvisat någon skillnad i magsäckens syraproduktion hos patienter med Barretts esofagus jämfört med kontroller [12] varför det sannolikt inte rör sig om ett tillstånd beroende på produktion av skadliga ämnen utan snarare på defekter i kroppens skyddsmekanismer mot reflux. Hos personer med Barretts esofagus är dessa defekter mer uttalade än hos personer med refluxsjukdom utan Barretts esofagus. Typiskt har Barrett-patienterna högre förekomst av hiatus hernia, mer uttalade tryckmässiga defekter i nedre esofagus-sfinktern [13], sämre motilitet i esofagus med låga kontraktionsamplituder och en högre frekvens icke peristaltiska kontraktioner [14,15]. Den nedsatta motiliteten leder till dålig tömning av magsaft som åkt upp i esofagus vilket resulterar i förlängd exponering av skadliga ämnen, som i sin tur ökar risken för slemhinneskador. Personer med Barretts esofagus har således sämre skydd mot reflux och högre exponering av magsaft än andra grupper med refluxsjukdom. Utbredningen av Barrett-slemhinnan är relaterad till svårighetsgraden av refluxsjukdomen [16].

Det finns stora köns- och rasskillnader i förekomsten av Barretts esofagus. Tillståndet blir vanligare med stigande ålder, drabbar främst vita män, och är ovanligt hos asiater och grupper av afrikanskt ursprung [17].

Trots att refluxsymtom är lika vanligt förekommande hos män som hos kvinnor tycks Barretts esofagus vara ungefär dubbelt så vanligt hos män [18]. Sannolikt är Barretts esofagus lika vanligt hos kvinnor och män med svår refluxsjukdom, men reflux av den svårighetsgraden är ovanligt hos kvinnor [19].

Utvecklingen av cancer i Barretts esofagus går stegvis via utveckling av olika grader av dysplasi till invasiv cancer [20,21]. Klassificering och gradering av dysplasi görs histologiskt enligt riktlinjerna för inflammatorisk tarmsjukdom [22] som modifierats för tillämpning för esofagus [21]. Dysplasi definieras som en otvetydig neoplastisk omvandling som kan skiljas från reaktiva och regenerativa förändringar (mikroskopiska förändringar beroende på inflammation eller läkning). Biopsier från Barrett-slemhinna klassificeras primärt som icke dysplastisk, dysplastisk eller i en tredje grupp som ”indefinite for dysplasia” där förändringarna inte säkert kan klassificeras. Oftast har preparat klassade som ”indefinite for dysplasia” morfologiska avvikelser som liknar de som karakteriserar låggradig dysplasi, men det finns uttalade inflammatoriska förändringar i omgivningen som gör att de kan vara reaktivt betingade. Svårighetsgraden av dysplasi klassificeras som låggradig eller höggradig främst beroende slemhinnans arkitektur, på cellkärnans grad av hyperkromatism och dess mångformighet samt förändringar i cellkärnans polaritet. Tolkning av dessa morfologiska parametrar är svår eftersom kriterier för dysplasi till sin natur är subjektiva och gränsdragningen mellan olika grader av dysplasi arbiträr. Det är därför inte förvånande att det finns stora variationer i bedömningen av dysplasigrad både vid upprepad undersökning av samma patolog såväl som mellan olika patologer [23–25]. Eftersom fynd av dysplasi ofta påverkar handläggningen av patienter med Barretts esofagus är det viktigt att känna till att tillförlitligheten av denna bedömning varierar betydligt.

Frågeställningar

1. Hur stor är prevalensen Barretts esofagus?
2. Hur stor är risken att utveckla adenocarcinom i esofagus hos personer med Barretts esofagus?

3. Finns kliniskt användbara riskfaktorer för adenocarcinom i esofagus hos personer med Barretts esofagus?
4. Vad är värdet av systematiska endoskopiska undersökningar av personer med refluxsymtom för att finna personer med Barretts esofagus?
5. Vad är värdet av återkommande endoskopiska kontroller av personer med Barretts esofagus?
6. Kan behandling mot gastroesofageal reflux av personer med Barretts esofagus påverka risken för cancer?

Litteratursökning

Medline avsöktes för artiklar på engelska under år 1970 t o m september 2005. För en del av frågeställningarna avsöktes även Cochrane Library och Dare databaser. Sökstrategin redovisas mer ingående för varje specifik frågeställning.

1. Hur stor är prevalensen för Barretts esofagus?

- Prevalensen för Barretts esofagus är ofullständigt känd och kan inte säkert fastställas baserat på tillgängliga data.
- Prevalensen rapporteras vara 1,4–28,6 procent av personer som genomgår esofagogastroskopi pga refluxsymtom och 0,7–17,5 procent vid oselektade endoskopiska undersökningar.

En Medline-sökning utfördes avseende ”Barretts esophagus/epidemiology” samt ”Barretts esophagus” i kombinationer med ”prevalence” och ”incidence”. Sökningen resulterade i 227 artiklar utifrån vars titlar och abstrakt alla artiklar som redovisade mått på prevalensen Barretts esofagus utvaldes för genomläsning. Vi identifierade 45 artiklar som rapporterade prevalensen av Barretts esofagus i olika populationer. Av dessa inkluderades 21 studier (Tabell 7.1) och 24 exkluderades pga bristande histologisk utvärdering, för att uppgifter om prevalens inte gick att säkert klarlägga eller för att studiepopulationen inte var representativ

för västerländska förhållanden (Se Bilaga 2, www.sbu.se/dyspepsireflux). Prevalensen Barretts esofagus varierade stort mellan de olika studierna. Långsegment Barretts esofagus (≥ 3 cm) rapporterades i 4,2–11,9 procent av personer som endoskoperats med anledning av refluxsymtom, i 0,5–4,6 procent vid oselektade endoskopiska undersökningar och i 0,4–7 procent vid esofagogastroskopi av personer utan refluxsymtom. Korta Barrett-segment (< 3 cm) rapporterades hos 8,5–17,6 procent av personer som undersöktes med anledning av refluxsymtom, vid oselektade gastroskopier var den rapporterade prevalensen 0,8–12,9 procent och vid endoskopi av personer utan refluxsymtom 5,2–17 procent.

Prevalensen av Barretts esofagus är ofullständigt känd och kan inte säkert fastställas baserat på tillgängliga rapporter. Förekomsten av tillståndet varierar avsevärt i olika studier beroende på studiepopulationens sammansättning och på hur definitionen av Barretts esofagus utformats. Eftersom tillståndet är vanligare hos kaukasiska folkgrupper, hos män och ökar med stigande ålder har etnicitet, köns- och åldersfördelning stor inverkan på prevalensen i de enskilda studierna. En del studier är populationsbaserade och möjligen mer tillförlitliga än rapporter från centra med specialintresse som troligen har selekterade fall för endoskopi. Eftersom diagnosen delvis baseras på histologi påverkas prevalensen vidare av utformandet och tillämpandet av biopsiprotokoll samt kvaliteten av den histopatologiska bedömningen.

En studie som publicerats efter avslutad litteratursökning för detta projekt har inkluderats i analysen eftersom den bedömts vara särskilt värdefull för frågeställningens besvarande [87]. I denna populationsbaserade studie skickades symtomformulär till ett urval av de cirka 22 000 vuxna invånarna i två kommuner i norra Sverige. Av 3 000 utskickade formulär svarade 2 122 (71 procent) personer, och av dessa genomgick 1 001 av 1 563 (64 procent) tilltänkta personer esofagogastroskopi med biopsier. Man fann att prevalensen korta Barrett-segment var 1,1 procent och långa Barrett-segment återfanns hos 0,5 procent av de undersökta personerna, vilket resulterade i en total prevalens av Barretts esofagus på 1,6 procent. Den totala prevalensen Barretts esofagus hos personer med refluxsymtom var 2,3 procent vilket inte skilde sig signifikant från prevalensen Barretts esofagus hos personer utan refluxsymtom (1,2 procent).

2. Hur stor är risken att utveckla adenocarcinom i esofagus hos personer med Barretts esofagus?

- Risken för patienter med Barretts esofagus att drabbas av adenocarcinom i matstrupen är förhöjd men graden av riskökning är ofullständigt känd.
- Risken att utveckla adenocarcinom anges baserat på de största studierna vara ungefär 30 gånger högre än för normalbefolkningen.
- Incidensen av adenocarcinom i esofagus hos personer med Barretts esofagus uppskattas till 5 per 1 000 personår.

Incidensen adenocarcinom i esofagus hos personer med Barretts esofagus anses vara högre än den i den allmänna befolkningen, men storleksordningen på risken för cancer är okänd.

Medline avsåktes avseende "Barretts esophagus/mortality" och kombinationerna "Barretts esophagus", "esophageal neoplasms" samt "risk". Totalt identifierades 863 artiklar vars titlar och abstrakts användes för vidare selektion av studier som rapporterat mått på risken för adenocarcinom i esofagus hos populationer med Barretts esofagus. Vidare granskning genererade 50 artiklar i vilka risken för adenocarcinom i esofagus rapporterades för kohorter med Barretts esofagus. Sex studier exkluderades, två eftersom de var de första rapporterna i en serie av uppföljningar av samma population och fyra studier av andra skäl (Bilaga 2, www.sbu.se/dyspepsi/reflux). Den rapporterade relativa risken varierade stort i de olika artiklarna, från 1/52 till 1/694 patientår (Tabell 7.2). Resultaten från studierna är svåra att värdera eftersom det finns stora olikheter i hur studiepopulationerna sammansatts och hur definitionen av Barretts esofagus utformats. Skillnader i hur personerna rekryterats till studien liksom skillnader i ålder, kön, etnicitet, längd av Barrett-segment, förekomst av intestinal metaplasi samt skillnader i hur prevalens- och incidenscancer definierats, resulterar i olika och svårbedömda mått på cancerrisken.

Sannolikt har den rapporterade cancerrisken varit överskattad eftersom de flesta studierna varit baserade på relativt få cancerfall och haft kort

uppföljningstid. Det är också möjligt att inklusionen i kohorterna emellanåt föranletts av förhållanden som markerar högre risk såsom nytillkomna symtom eller morfologiska förändringar vid endoskopi. Studierna utgår vidare vanligen från specialiserade centra som möjligen attraherar fall med mer allvarligt förlopp. Det har föreslagits att den uppskattade risken för adenocarcinom varit hög beroende på publikationsbias, dvs att studier med positiva eller extrema resultat publicerats i högre utsträckning än andra [26]. För att bedöma graden av publikationsbias konstruerade vi en funnel-plot genom att ”plotta” den rapporterade risken för cancer mot studiens storlek mätt som antal uppföljda patientår. Idealiskt har en funnel-plot en fördelning med utseende av en normalfördelad kurva där de största studierna är närmast den ”sanna risken” och studier med lägre och högre risk jämnt fördelade på vardera sidan. I grafen (Figur 7.1) ligger en mängd studier med få uppföljda patientår långt ut på kurvans högra kant (hög risk) talande för att studier med rapporterad hög cancerrisk publicerats i större utsträckning än studier som rapporterat låg cancerrisk. Vi utformade även en graf över hur cancerrisken rapporterats över tiden (Figur 7.2). Man ser en svag tendens till att senare publikationer rapporterar något lägre cancerrisk jämfört med de äldre studierna som oftare var baserade på kortare uppföljningstid, färre adenocarcinom och möjligen mer selekterade patientmaterial.

Baserat på rådande kunskap och resultaten av de största studierna uppskattas vanligen att risken för patienter med Barretts esofagus att utveckla adenocarcinom är ungefär 30 gånger högre än för normalbefolkningen. Incidensen av adenocarcinom i esofagus hos personer med Barretts esofagus är uppskattningsvis 5/1 000 personår medan incidensen i den aktuella åldersgrupperna i den oselektade svenska befolkningen är i storleksordningen 10–15/100 000 eller 0,1/1 000 personår. Esofaguscancer är dock en ovanlig dödsorsak hos personer med Barretts esofagus. Baserat på uppföljning av en population med Barretts esofagus som motsvarade nästan 7 500 patientår, dog endast 4,7 procent av adenocarcinom i esofagus [27].

3. Finns kliniskt användbara riskfaktorer för adenocarcinom i esofagus hos personer med Barretts esofagus?

- Morfologiskt avvikande fynd vid endoskopi såsom nodulära slemhinneförändringar, striktur eller ulceration liksom graden av dysplasi vid histopatologisk undersökning av biopsier från Barrett-slemhinnan ökar risken för adenocarcinom i esofagus signifikant och kan användas kliniskt som markörer för ökad cancerrisk hos denna patientgrupp.

Termerna i litteratursökningen utgjordes av kombinationer av "Barretts esofagus", "esophageal neoplasms", "risk" och "riskfactors" och resulterade i 858 artiklar. Baserat på titlar och abstrakt sorterades 47 artiklar ut för vidare granskning och för selektion av studier med kohorter av personer med Barretts esofagus. Studier av epidemiologisk natur exkluderades. Genomgång av de framtagna artiklarna och deras referenslistor resulterade i 14 artiklar som utvärderade riskfaktorer för utveckling av adenocarcinom hos kohorter med Barretts esofagus som till övervägande delen långtidsuppföljts med endoskopiska kontroller som led i "surveillance"-program (Tabell 7.3). Riskfaktorer som rapporteras i flera av dessa studier innefattar förekomst och svårighetsgrad av dysplasi [28–31] och en signifikant riskökning med ökande längd av det metaplastiska Barrett-segmentet [29,30,32–36]. Makroskopiska förändringar i Barrett-slemhinnan såsom nodulära upphöjningar, ulcerationer och strikturer är också associerade med ökad cancerrisk [36,37]. Genetiska förändringar som aneuploidi (celler med avvikande totalt DNA-innehåll) och 17p LOH (loss of heterozygosity) är fynd som predikterar hög risk för cancerutveckling i Barrett-slemhinnan [38,39].

Riskfaktorer för cancerutveckling kan användas för riskstratifiering av personer med Barretts esofagus. Förutom de idag kända riskfaktorerna kommer sannolikt i framtiden även paneler av biomarkörer att kunna inkluderas för bättre riskstratifiering där handläggningen individualiseras efter den enskilda patientens riskprofil.

4. Vad är värdet av systematiska endoskopiska undersökningar av personer med refluxsymtom för att finna personer med Barretts esofagus?

- Det saknas randomiserade kontrollerade studier avseende effekten av systematiska endoskopiska undersökningar för att finna personer med Barretts esofagus varför vetenskapligt underlag för denna typ av handläggning saknas.

Baserat på kända riskfaktorer för Barretts esofagus och utveckling av adenocarcinom i esofagus rekommenderas ofta endoskopisk undersökning av personer med långvariga refluxsymtom i avsikt att finna Barretts esofagus (screening) [40]. Syftet är att dessa personer därefter ska följas med återkommande endoskopiska undersökningar (surveillance) för att hitta eventuella adenocarcinom i så tidigt stadium att botande behandling kan erbjudas. Med nyligen introducerade tekniker som möjliggör screening utan konventionell endoskopisk teknik (kapselendoskopi) kommer möjligen screeningverksamhet för att identifiera personer med Barretts esofagus att öka och därmed frågan om dess effektivitet att aktualiseras.

Sökningen i Medline baserades på kombinationer av termerna "Barrett esophagus", "mass screening", "population surveillance", "randomized controlled trial" och "meta-analysis". Vidare avsåktes Cochrane Library och Dare databaser avseende "Barrett esophagus". Litteratursökningen resulterade i 81 artiklar men inga av dessa var kliniska studier som utvärderade effekten av screening för att finna Barretts esofagus.

WHO har sammanställt 10 olika förutsättningar för att screening, dvs undersökning av en population för att finna ett sjukdomstillstånd, ska vara meningsfull (Faktaruta 7.1) [41]. De fyra kanske viktigaste är att naturalförloppet av tillståndet ska vara välkänt, det ska finnas ett identifierbart förstadium till sjukdomen, behandling i tidigt skede ska vara mer framgångsrik än senare insatt behandling och slutligen ska kostnaden för screening motsvaras av nyttan. Endoskopiska undersökningar av personer med refluxsymtom för att upptäcka Barretts esofagus uppfyller få av WHO:s kriterier för screeningverksamhet. Precisionen i de endoskopiska undersökningarna är okänd, naturalförloppet av Barretts

esofagus och dysplasi oberäknelig och effektiviteten och kostnaderna för screening okända. Vetenskapligt underlag för denna typ av verksamhet saknas då det inte finns kliniska studier som utforskat effekten av screening av personer med refluxsjukdom för att hitta Barretts esofagus och adenocarcinom.

5. Vad är värdet av återkommande endoskopiska kontroller av personer med Barretts esofagus?

- Det saknas randomiserade kontrollerade studier avseende effekten av återkommande endoskopiska undersökningar av personer med Barretts esofagus varför vetenskapligt underlag för denna handläggningsstrategi saknas.

Återkommande endoskopiska kontroller med biopsier av den metaplastiska slemhinnan hos personer med Barretts esofagus i syfte att upptäcka tidig, potentiellt botbar tumörsjukdom för att förbättra överlevnaden benämns vanligen ”surveillance”. Barretts esofagus anses ofta vara ett tillstånd som kännetecknas av en rad egenskaper som skapar förutsättningar för att upprepade kontroller i syfte att upptäcka cancer ska vara effektivt. Dessa egenskaper utgörs av den ökade cancerrisken hos dessa personer, den långa tid det tar för den metaplastiska slemhinnan att övergå i cancer, esofagus lättillgänglighet för endoskopi och biopsi, histologiska förstadier som kan användas för riskstratifiering samt observationer att prognosen för patienter som opereras för adenocarcinom i esofagus är direkt beroende av tumörstadiet vid operationen. ”Surveillance” av personer med Barretts esofagus rekommenderas vanligen av gastroenterologiska och kirurgiska intresseföreningar [40,42–46]. Det är dock oklart om denna handläggning är effektiv, dels i syfte att minska den totala dödligheten i adenocarcinom i esofagus, dels om den är till nytta för den enskilde individen som kontrolleras. Återkommande endoskopiska kontroller är resurskrävande och dess kostnadseffektivitet okänd.

En Medline-sökning utfördes avseende ”Barrett esophagus” i kombination med ”mass screening”, ”population surveillance”, ”randomized controlled trial” och ”meta-analysis”. Dessutom avsåktes Cochrane Library

och Dare databaser avseende "Barrett esofagus". Sökningen resulterade i 81 artiklar vars titlar och abstrakt användes för vidare selektion. Denna granskning resulterade i artiklar som rapporterade att majoriteten av personer med adenocarcinom som upptäcks vid endoskopiska kontroller botas från tumörsjukdomen och har en bättre femårsöverlevnad efter esofagusresektion jämfört med dem som upptäckts vid undersökning pga tumörrelaterade symtom såsom sväljningssvårigheter [47–56]. Den bättre överlevnaden hos de endoskopiskt kontrollerade patienterna beror på tidigare tumörstadium. Några randomiserade och kontrollerade undersökningar (RCT) som utvärderar effekten av endoskopisk "surveillance" av personer med Barretts esofagus kunde inte identifieras.

Syftet med endoskopiska kontroller av personer med Barretts esofagus är att förbättra överlevnaden i Barrett associerat adenocarcinom i esofagus. Det är rimligt att anta att tumörer som upptäcks vid endoskopiska kontroller har tidigare tumörstadium och bättre långtidsöverlevnad jämfört med tumörer som upptäcks pga symtom, men dessa studier kan inte anses ha något bevisvärde eftersom de bl a är behäftade med "lead-time bias" (tiden från upptäckten av sjukdomen vid "surveillance" till dess att sjukdomen skulle ha upptäckts i frånvaro av "surveillance") och "length-sampling bias" (fall med långsamt växande tumörer är överrepresenterade och förenade med bättre prognos). Vetenskapligt underlag för denna handläggning föreligger inte då väl designade randomiserade studier saknas. I en HTA-rapport (Health Technology Assessment) som publicerats efter avslutad litteratursökning för detta projekt har det på ett likartat sätt fastslagits att tillgängliga data är otillräckliga för att bedöma den kliniska effektiviteten av "surveillance"-program för personer med Barretts esofagus [57].

6. Kan behandling mot gastroesofageal reflux av personer med Barretts esofagus påverka risken för cancer?

- Det saknas väl designade studier avseende effekten på cancerrisken vid antirefluxbehandling av individer med Barretts esofagus. Således saknas vetenskapligt underlag för att hävda att risken för adenocarcinom hos personer med Barretts esofagus påverkas signifikant av behandling med syrahämmande medicinering eller antirefluxkirurgi.

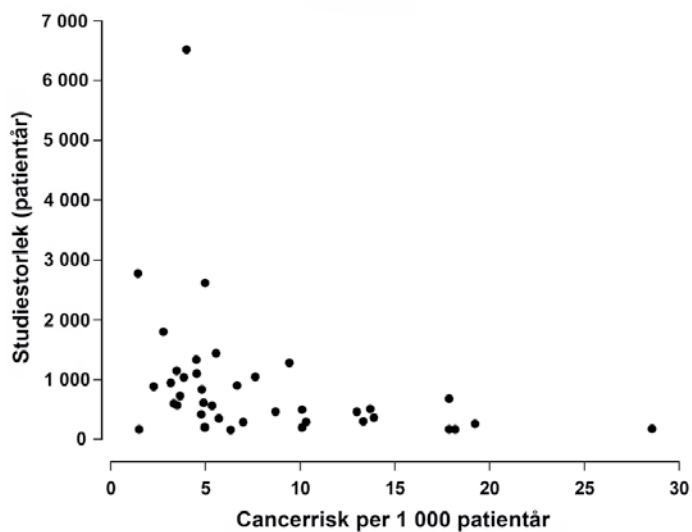
Syftet med behandling av personer med Barretts esofagus är detsamma som för övriga patienter med refluxsjukdom. Målet är att eliminera refluxsymtom och förhindra komplikationer till sjukdomen. Medicinsk behandling med moderna syrahämmande läkemedel eliminerar effektivt symtom och läker ut esofagit hos de flesta patienter med Barretts esofagus genom att reducera ventrikelns syrasekretion [58]. Antirefluxkirurgi som syftar till att återställa de normala antirefluxmekanismerna genom att reducera hiatus hernia, reparera defekten i hiatus och återställa nedre esofagus intraabdominella läge genom en fundoplikation, förhindrar också effektivt refluxsymtom och leder till läkning av esofagit [59–61].

Medline avsöktes avseende "Barretts esophagus/prevention and control", "Barretts esophagus/drug therapy/therapy/surgery", "esophageal neoplasm/prevention and control" och kombinationerna "Barretts esophagus", "cyklooxygenase 2" samt "randomized controlled trial" och "meta-analysis". Totalt identifierades 534 artiklar som avhandlade behandling av personer med Barretts esofagus. Vid genomgång av titlar och abstrakt återfanns två randomiserade kontrollerade studier som jämförde effektiviteten av medicinsk och kirurgisk behandling hos personer med Barretts esofagus. Dessa rapporter är dock baserade på uppföljning av samma kohort av personer med Barretts esofagus där resultaten redovisas 11 respektive 18 år efter studiestart [61,62]. Vid kvalitetsgranskning av studierna befanns intern och extern validitet såväl som statistisk precision vara så låg att de exkluderades från vidare analys. Det saknas således väldesignade studier som jämför effektiviteten av medicinsk och kirurgisk behandling av reflux hos personer med Barretts esofagus avseende såväl symtomlindring som utläkning av esofagit och skydd mot cancer. Vid litteraturgranskningen identifierades en metaanalys som syftade till att analysera skillnader i utvecklingen av adenocarcinom i esofagus vid syrahämmande medicinsk behandling och efter antirefluxkirurgi, men denna studie exkluderades pga felaktigheter i den analyserade datan [63]. Vetenskapligt underlag för hypotesen att potent syrahämmande mediciner eller antirefluxkirurgi hos patienter med Barretts esofagus på ett signifikant sätt reducerar risken för utveckling av adenocarcinom i esofagus saknas.

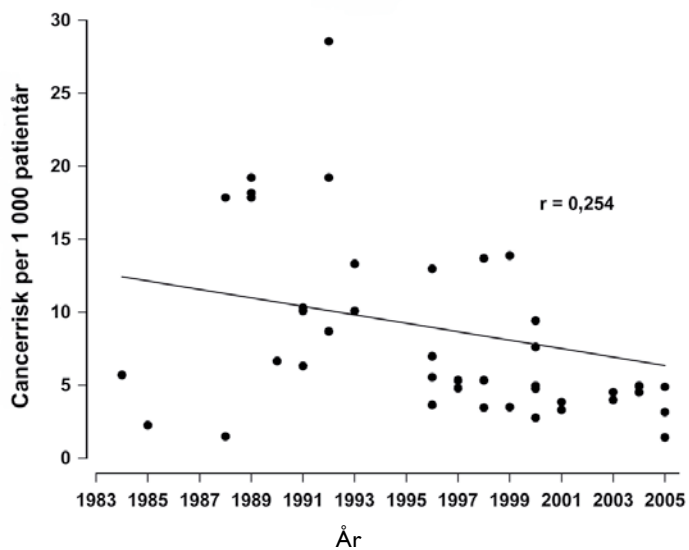
Den metaplastiska Barrett-slemhinnan har ett överuttryck av COX-2, som ökar ytterligare med stigande grad av dysplasi till cancer [64,65]. Medicinering med COX-2-hämmande preparat som salicylsyra eller icke selektiva NSAID har i observationella studier visats vara associerat med en signifikant minskad risk att utveckla esofaguscancer [66,67]. Hur denna minskade risk balanserar mot potentiellt livshotande biverkningar återstår att visa. Det finns teoretiska fördelar att istället behandla med selektiva COX-2-hämmare men ännu saknas studier som utvärderar effekten och även omfattningen av riskerna i form av blödningar och kardiella biverkningar vid denna typ av behandling. Det pågår för närvarande stora prospektiva studier som förhoppningsvis klargör värdet av COX-2-hämmande medicinering av personer med Barretts esofagus.

Ekonomiska aspekter

På grund av brist på studier saknas vetenskapligt underlag angående kostnadseffektivitet för endoskopisk undersökning respektive behandling av personer med Barretts esofagus.



Figur 7.1 Cancerrisk enligt studier av olika storlek.



Figur 7.2 Cancerrisk enligt studier publicerade 1983–2005.

Faktaruta 7.1 Principer för massundersökning (screening).
(För engelsk originaltext, se www.sbu.se/dyspepsireflux).

Tio principer för massundersökning (screening)

1. Det eftersökta tillståndet ska utgöra ett väsentligt hälsoproblem.
2. Det ska föreligga god insikt i sjukdomens naturalförlopp.
3. Det ska föreligga ett urskiljbart förstadium av sjukdomen.
4. Behandling av sjukdomen i tidigt skede ska leda till större patientnytta än om behandling startar i senare skede.
5. Det ska finnas en lämplig undersökningsmetod.
6. Undersökningsmetoden ska kunna accepteras av målgruppen.
7. Det ska finnas tillräckliga resurser för utredning och behandling av upptäckta avvikelser.
8. Undersökningarna ska upprepas i intervall i relation till sjukdomens naturalförlopp.
9. Risken för fysisk eller psykisk skada hos dem som undersöks ska vara mindre än nyttan av undersökningen.
10. Kostnaden för massundersökning ska vägas mot den nytta som undersökningen ger.

Tabell 7.1 Publikationer som rapporterar prevalens/incidens Barretts esofagus i olika populationer.

Författare År, referens Land	Antal patienter	Beskrivning av studie
Winters et al 1987 [68] USA	97	2 500 patienter på 2 olika gastroenterologiska mottagningar fick symtomformulär. Av 2 095 svarande ansågs 238 ha refluxsymtom minst en gång/vecka. 113 (47,5%) av dessa genomgick esofagogastroskopi
GOSPE 1991 [69] Italien	14 898	Multicenterstudie med 16 deltagande kliniker. 14 898 konsekutiva, oselekerade esofagogastroskopier
Spechler et al 1994 [10] USA	142	Oselekerade esofagogastroskopier hos individer som remitterats för denna undersökning, prospektivt inkluderade. Typ av vårdenhet: Tertiär remissinstans
Corder et al 1996 [70] Storbritannien	143	6 760 individer fick symtomformulär. 3 971 (59%) svarade. Av dessa gastroskoperades 143 individer med refluxsymtom men som aldrig sökt läkare för dessa. Typ av vårdenhet: Ej angiven
Weston et al 1996 [71] USA	237	Oselekerade esofagogastroskopier hos individer som remitterats för denna undersökning, prospektivt inkluderade. Typ av vårdenhet: Tertiär remissinstans
Chalasanani et al 1997 [72] USA	42	Prospektivt inkluderade patienter som remitterats för övre GI-endoskopi med anledning av refluxsymtom. Prevalensen avser vita i studiepopulationen. Typ av vårdenhet: Tertiär remissinstans
Bersentes et al 1998 [73] USA	1 169	Oselekerade esofagogastroskopier hos individer som remitterats för denna undersökning, retrospektivt inkluderade. Typ av vårdenhet: Tertiär remissinstans
de Mas et al 1999 [74] Tyskland	370	Oselekerade esofagogastroskopier hos individer som remitterats för denna undersökning, prospektivt inkluderade. Typ av vårdenhet: Ej angiven

Refluxsymtom (%)	Prevalens SSBE (%)	Prevalens LSBE (%)	Prevalens BE Ospecificerad längd	IM (%)
100	–	6,2		100
Anges ej	–	0,5		100
Anges ej	12,0	–		100
100	–	4,2	–	100
Anges ej	8,4	–		100
100	16,7	11,9		100
25	–	–	5,1	100
7	12,9	4,6		100

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Antal patienter	Beskrivning av studie
Hirota et al 1999 [75] USA	833	Oselekterade esofagogastroskopier hos individer som remitterats för denna undersökning, prospektivt inkluderade. Typ av vårdenhet: Tertiär remissinstans
Carton et al 2000 [76] Irland	200	Oselekterade esofagogastroskopier hos individer som remitterats för denna undersökning, prospektivt inkluderade. Typ av vårdenhet: Ej angiven
Csendes et al 2000 [77] Chile	376	Prospektivt inkluderade patienter med refluxsymtom. Typ av vårdenhet: Tertiär remissinstans
Zaninotto et al 2001 [78] Italien	240	Multicenterstudie. Oselekterade esofagogastroskopier hos individer som remitterats för denna undersökning, prospektivt inkluderade. Typ av vårdenhet: Ej angiven
Gerson et al 2002 [79] USA	110	Esofagogastroskopi av patienter remitterade för koloskopi. Inga refluxsymtom. Veteraner >50 år. Typ av vårdenhet: Tertiär remissinstans
van Sandick et al 2002 [80] Nederländerna	253	Oselekterade esofagogastroskopier hos individer som remitterats för denna undersökning, prospektivt inkluderade. Typ av vårdenhet: Tertiär remissinstans
Mäntynen et al 2002 [81] Finland	3 378	Oselekterade esofagogastroskopier hos individer som remitterats för denna undersökning, prospektivt inkluderade.
	760	Del av populationen med refluxsymtom. Typ av vårdenhet: Ej angiven
Rex et al 2003 [82] USA	556	Multicenterstudie. Övre GI-endoskopi av patienter som remitterats för koloskopi. Inga refluxsymtom. Kommentar: 22% "non-whites". Typ av vårdenhet: Ej angiven
Toruner et al 2004 [83] Turkiet	395	Aldrig tidigare utredda patienter med dyspepsi som remitterats för övre GI-endoskopi. Typ av vårdenhet: Ej angiven

Refluxsymtom (%)	Prevalens SSBE (%)	Prevalens LSBE (%)	Prevalens BE Ospecificerad längd	IM (%)
86	6	1,6		100
Anges ej	7,5	4,0	–	100
100	17,6	5,9	–	100
29	0,83	1,25		100
0	17	7	–	100
24	3,6	2,0		100
22,5	Anges ej	Anges ej	0,7	100
100	Anges ej	Anges ej	1,4	
0	5,2	0,36	–	100
15	Anges ej	1,5	–	100

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Antal patienter	Beskrivning av studie
Connor et al 2004 [84] USA	264	Patienter med dyspepsi. Retrospektiv genomgång av datoriserade journalhandlingar. Typ av vårdenhet: Tertiär remissinstans
Westhoff et al 2005 [85] USA	378	Prospektivt inkluderade patienter som remitterats för esofagogastroskopi med anledning av refluxsymtom. Typ av vårdenhet: Tertiär remissinstans
Johansson et al 2005 [86] Sverige	769	Multicenterstudie. Oselekerade esofagogastroskopier hos individer som remitterats för denna undersökning, prospektivt inkluderade. Typ av vårdenhet: Primär remissinstans
Ronkainen et al 2005 [87] Sverige	1 001	Populationsbaserad studie. 3 000 individer fick symtomformulär. 2 122 (74%) svarade. Av 1 563 kontaktade individer genomgick 1 001 esofagogastroskopi (73%). Kommentar: Tillvägagångssätt vid biopsier ej helt klarlagt

BE = Barretts esofagus

GERD = Gastroesofageal refluxsjukdom

GI = Gastrointestinal

IM = Intestinal metaplasi

LSBE = Långt segment Barretts esofagus

SSBE = Kort segment Barretts esofagus

Refluxsymtom (%)	Prevalens SSBE (%)	Prevalens LSBE (%)	Prevalens BE Ospecificerad längd	IM (%)
23	5,0	1,1	–	100
100	8,5	4,8	–	100
40	3,0	0,8	–	100
Anges ej	1,1	0,5	1,6	100

Tabell 7.2 Publikationer med uppgifter om risken för adenocarcinom hos populationer med Barretts esofagus.

Författare År, referens Land	Antal patienter	Uppföljning (patientår)	Antal incidens cancrar	Cancerrisk (cancer/ patientår)
Spechler et al 1984 [88] USA	105	350	2	1/175
Cameron et al 1985 [89] USA	104	882	2	1/441
Achkar et al 1988 [90] USA	62	166	1	1/666
Robertson et al 1988 [91] Storbritannien	56	168	3	1/56
Hameeteman et al 1989 [6] Nederländerna	50	260	5	1/52
Van der Veen et al 1989 [92] Nederländerna	155	680	4	1/56
Ovaska et al 1989 [93] Finland	32	166	3	1/55
Polepalle et al 1990 [94] USA	220	900	6	1/150
Miros et al 1991 [28] Australien	81	290	3	1/97
Watson et al 1991 [95] Storbritannien	45	158	1	1/158

Kommentarer	SSBE (%)	IM (%)
	Anges ej	43,8
Korrelerar biopsier till nedre esofagussfinktern	0	Anges ej
Barrett kohort identifierad genom retrospektiv genomgång av skopiberättelser	0	Anges ej
	0	89
	0	72
	0	68
	0	Anges ej
	Anges ej	Anges ej
	0	78
	0	Anges ej

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Antal patienter	Uppföljning (patientår)	Antal incidens cancrar	Cancerrisk (cancer/ patientår)
Williamson et al 1991 [96] USA	176	497	5	1/99
Iftikhar et al 1992 [34] Storbritannien	102	462	4	1/115
Reid et al 1992 [97] USA	62	176	5	1/35
Bonelli 1993 [98] Italien	120	198	2	1/99
Moghissi et al 1993 [99] Storbritannien	26	299	4	1/75
McDonald et al 1996 [100] USA	112	728	3	1/273
Ortiz et al 1996 [62] Spanien	59	287	2	1/143
Wright et al 1996 [56] Storbritannien	166	461	6	1/77
van der Burgh et al 1996 [36] Nederländerna	155	1 440	8	1/180
Drewitz et al 1997 [49] USA	170	834	4	1/208
Ferraris et al 1997 [101] Italien	187	562	3	1/187

Kommentarer	SSBE (%)	IM (%)
	0	Anges ej
	0	Anges ej
	Anges ej	100
	Anges ej	Anges ej
	0	Anges ej
Kirurgiskt behandlad kohort	Anges ej	Anges ej
	0	81,4
	Anges ej	Anges ej
	0	Anges ej
	Anges ej	100
	0	43,8

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Antal patienter	Uppföljning (patientår)	Antal incidens cancrar	Cancerrisk (cancer/ patientår)
Csendes et al 1998 [102] Chile	151	1 147	4	1/287
Streitz et al 1998 [103] USA	149	510	7	1/73
Katz et al 1998 [104] USA	102	563	3	1/187
Weston et al 1999 [29] USA	108	362	5	1/72
O'Connor et al 1999 [105] USA	136	570	2	1/285
Bani-Hani et al 2000 [106] Storbritannien	357	1 279	12	1/106
Macdonald et al 2000 [107] Storbritannien	409	1 799	5	1/359
Sharma et al 2000 [108] USA	78	201	1	1/201
Rana et al 2000 [109] Storbritannien	44	418	2	1/209
Rudolph et al 2000 [110] USA	235	1 045	8	1/131

Kommentarer	SSBE (%)	IM (%)
Kirurgiskt behandlad kohort. 51% komplicerad Barretts esofagus (ulcus, striktur)	0	Anges ej
	Anges ej	Anges ej
	0	100
100% män	47,2	100
	22	100
	0	86
Kirurgiskt behandlad kohort	Anges ej	Anges ej
	100	100
	0	68
	29,3	100

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Antal patienter	Uppföljning (patientår)	Antal incidens cancrar	Cancerrisk (cancer/ patientår)
Spechler et al 2001 [111] USA	108	1 037	4	1/259
Eckardt et al 2001 [112] Tyskland	60	600	2	1/300
Anderson et al 2003 [27] Storbritannien	2 373	7 413	12	1/617
Conio et al 2003 [113] Italien	166	1 100	5	1/220
Murray et al 2003 [114] Storbritannien	1 670	6 517	26	1/250
Basu et al 2004 [115] Storbritannien	138	202	1	1/202
Hage et al 2004 [116] Nederländerna	105	1 334	6	1/221
Solaymani-Dodaran et al 2004 [117] Storbritannien	1 677	2 615	13	1/201
Öberg et al 2005 [31] Sverige	140	945	3	1/315
Murphy et al 2005 [118] Storbritannien	254	613	3	1/204

Kommentarer	SSBE (%)	IM (%)
	Anges ej	100
	0	Anges ej
Obs! End-point i studien inte cancer utan dödsfall i EAC	Anges ej	34,5
	0	35,5
	Anges ej	56
	12,3	100
	0	100
	Anges ej	Anges ej
Endast individer med icke dysplastisk Barretts esofagus vid inklusion	26	100
	18,5	100

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Antal patienter	Uppföljning (patientår)	Antal incidens cancrar	Cancerrisk (cancer/ patientår)
Aldulami et al 2005 [47] Storbritannien	126	338	12	1/28
Dulai et al 2005 [119] USA	575	2 775	4	1/694
Totalt	11 406	43 347	216	1/200

BE = Barretts esofagus

EAC = Adenocarcinom i esofagus

HGD = Höggradig dysplasi

IM = Intestinal metaplasi

SSBE = Kort segment Barretts esofagus

Kommentarer	SSBE (%)	IM (%)
	Anges ej	Anges ej
Exkluderade 32 fall med HGD eller EAC under första året. 11 fall av HGD vid studiens slut som resulterade i en EAC/HGD-risk på 1/185 patientår	Anges ej	100

Tabell 7.3 Publikationer som rapporterar riskfaktorer för utveckling av adenocarcinom i esofagus hos kohorter med Barretts esofagus.

Författare År, referens Land	Typ av population
Miros et al 1991 [28] Australien	Uppföljning av 81 BE-fall under 289 patientår
Iftikhar et al 1992 [34] Storbritannien	Uppföljning av 102 BE-fall under 462 patientår
Menke-Pluyers et al 1993 [35] Nederländerna	Jämfört 96 individer med benign BE med 62 individer med malign BE
van der Burgh et al 1996 [36] Nederländerna	Uppföljning av 155 BE-fall under 1 440 patientår
Weston et al 1999 [29] USA	Uppföljning av 108 BE-fall under 362 patientår
Rudolph et al 2000 [110] USA	Uppföljning av 309 BE-fall under 1 174 patientår
Reid et al 2000 [38] USA	Uppföljning av 327 BE-fall under 1 200 patientår
Reid et al 2001 [39] USA	Uppföljning av 325 BE-fall
Avidan et al 2002 [32] USA	Jämfört 131 individer med EAC/HGD med 2 170 individer utan GERD och 1 189 individer med benign BE
Hillman et al 2003 [37] Australien	Uppföljning av 353 BE-fall under 1 588 patientår

Riskfaktorer	Kommentarer
Dysplasi (LGD och HGD)	
CLE-längd	
CLE-längd, rökning	
CLE-längd, ulcus	
Storlek av hiatus hernia, CLE-längd och dysplasi (LGD och HGD)	
Ingen riskskillnad för CLE-längd	Prospektiv kohortstudie
Ökad 4N eller aneuploidi	
17p (p53) LOH	243 av patienterna följdes 688 patientår men uppföljning anges inte för hela populationen
CLE-längd, storlek av hiatus hernia, graden av sur reflux. Inget samband med rökning och alkohol	
Cancer, striktur och Barretts ulcus	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.3 fortsättning

Författare År, referens Land	Typ av population
Gopal et al 2003 [33] USA	Utvärdering av 309 BE-fall, ingen uppföljning
Weston et al 2004 [30] USA	Uppföljning av 324 BE-fall under 1 033 patientår
Öberg et al 2005 [31] Sverige	Uppföljning av 159 BE-fall under 946 patientår
Dulai et al 2005 [119] USA	Uppföljning av 575 BE-fall under 2 775 patientår

ARP = Antirefluxkirurgi

BE = Barretts esofagus

CLE = Metaplastiskt cylinderepitel i esofagus

EAC = Adenocarcinom i esofagus

GERD = Gasteroesofageal refluxsjukdom

HGD = Höggradig dysplasi

LGD = Låggradig dysplasi

LOH = Loss of heterozygosity

Riskfaktorer	Kommentarer
Stigande ålder, CLE-längd	
Storlek hiatus hernia, CLE-längd, dysplasi, svårighetsgrad av dysplasi, frånvaro av <i>H. pylori</i> -infektion	Uppdatering av studie från 1999 [29]
LGD, medicinsk behandling (jämfört med ARP), lång refluxanamnes	Endast fall utan dysplasi vid 2 första endoskopierna inkluderade
Dysplasi vid indexendoskopi	

Referenser

1. Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF, Jr. Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma: an update. *JAMA* 1993;270:1320.
2. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF, Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991;265:1287-9.
3. Bytzer P, Christensen PB, Damkier P, Vinding K, Seersholm N. Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999;94:86-91.
4. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-53.
5. Skinner DB, Walther BC, Riddell RH, Schmidt H, Iacone C, DeMeester TR. Barrett's esophagus. Comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg* 1983;198:554-65.
6. Hameeteman W, Tytgat GN, Houthoff HJ, van den Tweel JG. Barrett's esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1989;96:1249-56.
7. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, Roth G, Surawicz CM, Van Belle G, et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum Pathol* 1988;19:166-78.
8. Reid BJ, Weinstein WM. Barrett's esophagus and adenocarcinoma. *Annu Rev Med* 1987;38:477-92.
9. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 1993;104:510-3.
10. Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, Wang HH, Goyal RK. Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Lancet* 1994;344:1533-6.
11. Öberg S, Peters JH, DeMeester TR, Chandrasoma P, Hagen JA, Ireland AP, et al. Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1997;226:522-30; discussion 30-2.
12. Hirschowitz BI. Gastric acid and pepsin secretion in patients with Barrett's esophagus and appropriate controls. *Dig Dis Sci* 1996;41:1384-91.
13. Öberg S, Ritter MP, Crookes PF, Fein M, Mason RJ, Gadensytatter M, et al. Gastroesophageal reflux disease and mucosal injury with emphasis on short-segment Barrett's esophagus and duodeno-gastroesophageal reflux. *J Gastrointest Surg* 1998;2:547-53; discussion 53-4.
14. Singh P, Taylor RH, Colin-Jones DG. Esophageal motor dysfunction and acid exposure in reflux esophagitis are more severe if Barrett's metaplasia is present. *Am J Gastroenterol* 1994;89:349-56.
15. Stein HJ, Hoeft S, DeMeester TR. Functional foregut abnormalities in Barrett's esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:107-11.

16. Öberg S, DeMeester TR, Peters JH, Hagen JA, Nigro JJ, DeMeester SR, et al. The extent of Barrett's esophagus depends on the status of the lower esophageal sphincter and the degree of esophageal acid exposure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:572-80.
17. Ford AC, Forman D, Reynolds PD, Cooper BT, Moayyedi P. Ethnicity, gender, and socioeconomic status as risk factors for esophagitis and Barrett's esophagus. *Am J Epidemiol* 2005;162:454-60.
18. Cameron AJ. Epidemiologic studies and the development of Barrett's esophagus. *Endoscopy* 1993;25:635-6.
19. Banki F, Demeester SR, Mason RJ, Campos G, Hagen JA, Peters JH, et al. Barrett's esophagus in females: a comparative analysis of risk factors in females and males. *Am J Gastroenterol* 2005;100:560-7.
20. Haggitt RC. Barrett's esophagus, dysplasia, and adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1994;25:982-93.
21. Schmidt HG, Riddell RH, Walther B, Skinner DB, Riemann JF. Dysplasia in Barrett's esophagus. *J Cancer Res Clin Oncol* 1985;110:145-52.
22. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983;14:931-68.
23. Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, Greenson JK, Haber MM, Hart J, et al. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reconfirmation. *Hum Pathol* 2001;32:368-78.
24. Ormsby AH, Petras RE, Henricks WH, Rice TW, Rybicki LA, Richter JE, Goldblum JR. Observer variation in the diagnosis of superficial oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2002;51:671-6.
25. Reid BJ, Weinstein WM, Lewin KJ, Haggitt RC, VanDeventer G, DenBesten L, Rubin CE. Endoscopic biopsy can detect high-grade dysplasia or early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions. *Gastroenterology* 1988;94:81-90.
26. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozynski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000;119:333-8.
27. Anderson LA, Murray LJ, Murphy SJ, Fitzpatrick DA, Johnston BT, Watson RG, et al. Mortality in Barrett's oesophagus: results from a population based study. *Gut* 2003;52:1081-4.
28. Miros M, Kerlin P, Walker N. Only patients with dysplasia progress to adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 1991;32:1441-6.
29. Weston AP, Badr AS, Hassanein RS. Prospective multivariate analysis of clinical, endoscopic, and histological factors predictive of the development of Barrett's multifocal high-grade dysplasia or adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3413-9.
30. Weston AP, Sharma P, Mathur S, Banerjee S, Jafri AK, Cherian R, et al. Risk stratification of Barrett's esophagus: updated prospective multivariate analysis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1657-66.

31. Öberg S, Wenner J, Johansson J, Walther B, Willen R. Barrett esophagus: risk factors for progression to dysplasia and adenocarcinoma. *Ann Surg* 2005;242:49-54.
32. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Chejfec G, Metz A, Sontag SJ. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1930-6.
33. Gopal DV, Lieberman DA, Magaret N, Fennerty MB, Sampliner RE, Garewal HS, et al. Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium. *Dig Dis Sci* 2003;48:1537-41.
34. Iftikhar SY, James PD, Steele RJ, Hardcastle JD, Atkinson M. Length of Barrett's oesophagus: an important factor in the development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gut* 1992;33:1155-8.
35. Menke-Pluymers MB, Hop WC, Dees J, van Blankenstein M, Tilanus HW. Risk factors for the development of an adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett) esophagus. The Rotterdam Esophageal Tumor Study Group. *Cancer* 1993;72:1155-8.
36. van der Burgh A, Dees J, Hop WC, van Blankenstein M. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 1996;39:5-8.
37. Hillman LC, Chiragakis L, Clarke AC, Kaushik SP, Kaye GL. Barrett's esophagus: Macroscopic markers and the prediction of dysplasia and adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:526-33.
38. Reid BJ, Levine DS, Longton G, Blount PL, Rabinovitch PS. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low- and high-risk patient subsets. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1669-76.
39. Reid BJ, Prevo LJ, Galipeau PC, Sanchez CA, Longton G, Levine DS, et al. Predictors of progression in Barrett's esophagus II: baseline 17p (p53) loss of heterozygosity identifies a patient subset at increased risk for neoplastic progression. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2839-48.
40. Sampliner RE. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1888-95.
41. Wilson JM, Junger CT. Principles and practice of screening for disease. *World Health Organization Public Health Paper* 34; 1968.
42. The role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper gastrointestinal tract. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1998;48:663-68.
43. Management of Barrett's esophagus. The Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT), American Gastroenterological Association (AGA), American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) Consensus Panel. *J Gastrointest Surg* 2000;4:115-16.
44. Boyer J, Robaszekiewicz M. Guidelines of the French Society of Digestive Endoscopy: monitoring of Barrett's esophagus. The Council of the French Society of Digestive Endoscopy. *Endoscopy* 2000;32:498-9.
45. Dent J, Bremner CG, Collen MJ, Haggitt RC, Spechler SJ. Working party report to the world Congress of Gastroenter-

- ology, Sydney 1990: Barrett's oesophagus. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:1-22.
46. Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1028-32.
47. Aldulaimi DM, Cox M, Nwokolo CU, Loft DE. Barrett's surveillance is worthwhile and detects curable cancers. A prospective cohort study addressing cancer incidence, treatment outcome and survival. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:943-50.
48. Corley DA, Levin TR, Habel LA, Weiss NS, Buffler PA. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology* 2002;122:633-40.
49. Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *Am J Gastroenterol* 1997;92:212-5.
50. Ferguson MK, Durkin A. Long-term survival after esophagectomy for Barrett's adenocarcinoma in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients. *J Gastrointest Surg* 2002;6:29-35; discussion 36.
51. Fitzgerald RC, Saeed IT, Khoo D, Farthing MJ, Burnham WR. Rigorous surveillance protocol increases detection of curable cancers associated with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2001;46:1892-8.
52. Fountoulakis A, Zafirellis KD, Dolan K, Dexter SP, Martin IG, Sue-Ling HM. Effect of surveillance of Barrett's oesophagus on the clinical outcome of oesophageal cancer. *Br J Surg* 2004;91:997-1003.
53. Incarbone R, Bonavina L, Saino G, Bona D, Peracchia A. Outcome of esophageal adenocarcinoma detected during endoscopic biopsy surveillance for Barrett's esophagus. *Surg Endosc* 2002;16:263-6.
54. Peters JH, Clark GW, Ireland AP, Chandrasoma P, Smyrk TC, DeMeester TR. Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:813-21; discussion 21-2.
55. van Sandick JW, van Lanschot JJ, Kuiken BW, Tytgat GN, Offerhaus GJ, Obertop H. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. *Gut* 1998;43:216-22.
56. Wright TA, Gray MR, Morris AI, Gilmore IT, Ellis A, Smart HL, et al. Cost effectiveness of detecting Barrett's cancer. *Gut* 1996;39:574-9.
57. Garside R, Pitt M, Somerville M, Stein K, Price A, Gilbert N. Surveillance of Barrett's oesophagus: exploring the uncertainty through systematic review, expert workshop and economic modelling. *Health Technol Assess* 2006;10:1-158.
58. Sharma P, Sampliner RE, Camargo E. Normalization of esophageal pH with high-dose proton pump inhibitor therapy does not result in regression of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997;92:582-5.
59. Farrell TM, Smith CD, Metreveli RE, Johnson AB, Galloway KD, Hunter JG. Fundoplication provides effective and dura-

- ble symptom relief in patients with Barrett's esophagus. *Am J Surg* 1999;178:18-21.
60. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Thor K, Lamm M, et al. Long-term management of gastro-oesophageal reflux disease with omeprazole or open antireflux surgery: results of a prospective, randomized clinical trial. The Nordic GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:879-87.
61. Parrilla P, Martinez de Haro LF, Ortiz A, Munitiz V, Molina J, Bermejo J, Canteras M. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2003;237:291-8.
62. Ortiz A, Martinez de Haro LF, Parrilla P, Morales G, Molina J, Bermejo J, et al. Conservative treatment versus antireflux surgery in Barrett's oesophagus: long-term results of a prospective study. *Br J Surg* 1996;83:274-8.
63. Corey KE, Schmitz SM, Shaheen NJ. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2390-4.
64. Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, Green H, Attwood SE. Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. *Am J Gastroenterol* 2001;96:990-6.
65. Shirvani VN, Ouatu-Lascar R, Kaur BS, Omary MB, Triadafilopoulos G. Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: Ex vivo induction by bile salts and acid exposure. *Gastroenterology* 2000;118:487-96.
66. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;124:47-56.
67. Gammon MD, Terry MB, Arber N, Chow WH, Risch HA, Vaughan TL, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use associated with reduced incidence of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia that overexpress cyclin D1: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:34-9.
68. Winters C, Jr, Spurling TJ, Chobanian SJ, Curtis DJ, Esposito RL, Hacker JF, 3rd, et al. Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987;92:118-24.
69. Barrett's esophagus: epidemiological and clinical results of a multicentric survey. Gruppo Operativo per lo Studio delle Precancerosi dell'Esofago (GOSPE). *Int J Cancer* 1991;48:364-8.
70. Corder AP, Jones RH, Sadler GH, Daniels P, Johnson CD. Heartburn, oesophagitis and Barrett's oesophagus in self-medicating patients in general practice. *Br J Clin Pract* 1996;50:245-8.
71. Weston AP, Krmpotich P, Makdisi WF, Cherian R, Dixon A, McGregor DH, Banerjee SK. Short segment Barrett's esophagus: clinical and histological features, associated endoscopic findings, and association with gastric intestinal metaplasia. *Am J Gastroenterol* 1996;91:981-6.
72. Chalasani N, Wo JM, Hunter JG, Waring JP. Significance of intestinal metaplasia in different areas of esophagus

- including esophagogastric junction. *Dig Dis Sci* 1997;42:603-7.
73. Bersentes K, Fass R, Padda S, Johnson C, Sampliner RE. Prevalence of Barrett's esophagus in Hispanics is similar to Caucasians. *Dig Dis Sci* 1998;43:1038-41.
74. de Mas CR, Kramer M, Seifert E, Rippin G, Vieth M, Stolte M. Short Barrett: prevalence and risk factors. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:1065-70.
75. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, Maydonovitch CL, Rholl V, Wong RK. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999;116:277-85.
76. Carton E, Mulligan ED, Keeling PW, Tanner A, McDonald G, Reynolds JV. Specialized intestinal metaplasia: analysis of prevalence, risk factors and association with gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 2000;87:362-73.
77. Csendes A, Smok G, Burdiles P, Quesada F, Huertas C, Rojas J, Korn O. Prevalence of Barrett's esophagus by endoscopy and histologic studies: a prospective evaluation of 306 control subjects and 376 patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *Dis Esophagus* 2000;13:5-11.
78. Zaninotto G, Avellini C, Barbazza R, Baruchello G, Battaglia G, Benedetti E, et al. Prevalence of intestinal metaplasia in the distal oesophagus, oesophagogastric junction and gastric cardia in symptomatic patients in north-east Italy: a prospective, descriptive survey. The Italian Ulcer Study Group "GISU". *Dig Liver Dis* 2001;33:316-21.
79. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002;123:461-7.
80. van Sandick JW, van Lanschot JB, van Felius L, Haringsma J, Tytgat GN, Dekker W, et al. Intestinal metaplasia of the esophagus or esophagogastric junction: evidence of distinct clinical, pathologic, and histochemical staining features. *Am J Clin Pathol* 2002;117:117-25.
81. Mäntynen T, Farkkila M, Kunnamo I, Mecklin JP, Juhola M, Voutilainen M. The impact of upper GI endoscopy referral volume on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease and its complications: a 1-year cross-sectional study in a referral area with 260,000 inhabitants. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2524-9.
82. Rex DK, Cummings OW, Shaw M, Cumings MD, Wong RK, Vasudeva RS, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology* 2003;125:1670-7.
83. Toruner M, Soykan I, Ensari A, Kuzu I, Yurdaydin C, Ozden A. Barrett's esophagus: prevalence and its relationship with dyspeptic symptoms. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:535-40.
84. Connor MJ, Weston AP, Mayo MS, Sharma P. The prevalence of Barrett's esophagus and erosive esophagitis in patients undergoing upper endoscopy for dyspepsia in a VA population. *Dig Dis Sci* 2004;49:920-4.
85. Westhoff B, Brotze S, Weston A, McElhinney C, Cherian R, Mayo MS, et al. The frequency of Barrett's esophagus

- in high-risk patients with chronic GERD. *Gastrointest Endosc* 2005;61:226-31.
86. Johansson J, Hakansson HO, Mellblom L, Kempas A, Johansson KE, Granath F, Nyren O. Prevalence of precancerous and other metaplasia in the distal oesophagus and gastro-oesophageal junction. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:893-902.
87. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005;129:1825-31.
88. Spechler SJ, Robbins AH, Rubins HB, Vincent ME, Heeren T, Doos WG, et al. Adenocarcinoma and Barrett's esophagus. An overrated risk? *Gastroenterology* 1984;87:927-33.
89. Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. *N Engl J Med* 1985;313:857-9.
90. Achkar E, Carey W. The cost of surveillance for adenocarcinoma complicating Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1988;83:291-4.
91. Robertson CS, Mayberry JF, Nicholson DA, James PD, Atkinson M. Value of endoscopic surveillance in the detection of neoplastic change in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1988;75:760-3.
92. Van der Veen AH, Dees J, Blankensteijn JD, Van Blankenstein M. Adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: an overrated risk. *Gut* 1989;30:14-8.
93. Ovaska J, Miettinen M, Kivilaakso E. Adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 1989;34:1336-9.
94. Polepalle SC, McCallum RW. Barrett's esophagus. Current assessment and future perspectives. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:733-44.
95. Watson RGP, Porter KG, Sloan JM. Incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus and an evaluation of endoscopic surveillance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991;3:159-62.
96. Williamson WA, Ellis FH, Jr, Gibb SP, Shahian DM, Aretz HT, Heatley GJ, Watkins E, Jr. Barrett's esophagus. Prevalence and incidence of adenocarcinoma. *Arch Intern Med* 1991;151:2212-6.
97. Reid BJ, Blount PL, Rubin CE, Levine DS, Haggitt RC, Rabinovitch PS. Flow-cytometric and histological progression to malignancy in Barrett's esophagus: prospective endoscopic surveillance of a cohort. *Gastroenterology* 1992;102:1212-9.
98. Bonelli L. Barrett's esophagus: results of a multicentric survey. G.O.S.P.E. (Gruppo Operativo per lo Studio delle Precancerosi Esofagee). *Endoscopy* 1993;25:652-4.
99. Moghissi K, Sharpe DA, Pender D. Adenocarcinoma and Barrett's oesophagus. A clinico-pathological study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7:126-31.
100. McDonald ML, Trastek VF, Allen MS, Deschamps C, Pairolero PC. Barrett's esophagus: does an antireflux procedure reduce the need for endoscopic surveillance? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1135-8; discussion 39-40.
101. Ferraris R, Bonelli L, Conio M, Fracchia M, Lapertosa G, Aste H. Incidence of Barrett's adenocarcinoma in an Italian population: an endoscopic surveillance programme. Gruppo Operativo per lo Studio

- delle Precancerosi Esofagee (GOSPE). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:881-5.
102. Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, Puente G, Korn O, Diaz JC, Maluenda F. Long-term results of classic antireflux surgery in 152 patients with Barrett's esophagus: clinical, radiologic, endoscopic, manometric, and acid reflux test analysis before and late after operation. *Surgery* 1998;123:645-57.
103. Streitz JM, Jr, Ellis FH, Jr, Tilden RL, Erickson RV. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: a cost-effectiveness comparison with mammographic surveillance for breast cancer. *Am J Gastroenterol* 1998;93:911-5.
104. Katz D, Rothstein R, Schned A, Dunn J, Seaver K, Antonioli D. The development of dysplasia and adenocarcinoma during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998;93:536-41.
105. O'Connor JB, Falk GW, Richter JE. The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: report on the Cleveland Clinic Barrett's Esophagus Registry. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2037-42.
106. Bani-Hani K, Sue-Ling H, Johnston D, Axon AT, Martin IG. Barrett's oesophagus: results from a 13-year surveillance programme. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:649-54.
107. Macdonald CE, Wicks AC, Playford RJ. Final results from 10 year cohort of patients undergoing surveillance for Barrett's oesophagus: observational study. *BMJ* 2000;321:1252-5.
108. Sharma P, Weston AP, Morales T, Topalovski M, Mayo MS, Sampliner RE. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. *Gut* 2000;46:9-13.
109. Rana PS, Johnston DA. Incidence of adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's oesophagus diagnosed between 1976 and 1986: implications for endoscopic surveillance. *Dis Esophagus* 2000;13:28-31.
110. Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, Haggitt RC, Rabinovitch PS, Levine DS, Reid BJ. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus. *Ann Intern Med* 2000;132:612-20.
111. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2331-8.
112. Eckardt VF, Kanzler G, Bernhard G. Life expectancy and cancer risk in patients with Barrett's esophagus: a prospective controlled investigation. *Am J Med* 2001;111:33-7.
113. Conio M, Bianchi S, Lapertosa G, Ferraris R, Sablich R, Marchi S, et al. Long-term endoscopic surveillance of patients with Barrett's esophagus. Incidence of dysplasia and adenocarcinoma: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1931-9.
114. Murray L, Watson P, Johnston B, Sloan J, Mainie IM, Gavin A. Risk of adeno-

- carcinoma in Barrett's oesophagus: population based study. *BMJ* 2003;327:534-5.
115. Basu KK, Pick B, de Caestecker JS. Audit of a Barrett's epithelium surveillance database. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:171-5.
116. Hage M, Siersema PD, van Dekken H, Steyerberg EW, Dees J, Kuipers EJ. Oesophageal cancer incidence and mortality in patients with long-segment Barrett's oesophagus after a mean follow-up of 12.7 years. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1175-9.
117. Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J, Card T, Coupland C. Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004;53:1070-4.
118. Murphy SJ, Dickey W, Hughes D, O'Connor F A. Surveillance for Barrett's oesophagus: results from a programme in Northern Ireland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1029-35.
119. Dulai GS, Shekelle PG, Jensen DM, Spiegel BM, Chen J, Oh D, Kahn KL. Dysplasia and risk of further neoplastic progression in a regional Veterans Administration Barrett's cohort. *Am J Gastroenterol* 2005;100:775-83.
120. Arguedas MR, Eloubeidi MA. Barrett's oesophagus: a review of costs of the illness. *Pharmacoeconomics* 2001;19:1003-11.

8. Praxisundersökningar

Bakgrund

Praxis i sjukvården har för denna rapport om dyspepsi och reflux undersökts med hjälp av två enkäter, samt en uppföljning från Epidemiologiskt centrum (EpC) vid Socialstyrelsen av operationer för GERD. Den ena enkäten avsåg att beskriva handläggning av outhärliga patienter med diffusa besvär i övre delen av buken, och skickades till specialister i allmänmedicin.

Den andra enkäten avsåg omfattningen av gastroskopiutredningar och handläggning av patienter med Barretts esofagus. Denna enkät skickades till samtliga enheter som utför gastroskopiundersökningar enligt uppgifter från respektive landsting.

En uppföljning från Apoteksbolaget av läkemedelsförsäljning baserad på offentlig statistik inom området magsjukdomar kompletterar praxismätningen.

Outredda patienter i primärvården

Metod

Ett efter invånarantal stratifierat slumpmässigt urval, motsvarande 20 procent av ett adressregister avseende specialister i allmänmedicin, gav 1 178 namn på läkare. Till dessa inkluderade läkare skickades en enkät om praxis vid handläggning av patienter med diffusa besvär i övre delen av buken (se Bilaga 1). En skriftlig påminnelse gjordes om svar uteblev. Sammanlagt svarade 696 läkare varav 6 meddelade att de upphört med sin verksamhet. Svarsfrekvensen blev 59,4 procent. Resultaten redovisas dels totalt för samtliga svar, dels uppdelat i fem olika geografiska områden: Skåne (n = 97 enkätsvar), Västra Götaland (n = 102),

Stockholm (n = 145), Götaland och Svealand utöver de tre förstnämnda områdena (n = 216) samt Norrland (n = 130).

Resultat

På fråga om handläggning av en (fiktiv) patient med diffusa besvär (se enkäten i Bilaga 1, Fråga 1) ansåg en majoritet (51 procent, avrundat närmaste heltal) att det lämpliga alternativet var att inleda med utredning (Tabell 8.1). Läkemedel föreslogs av 43 procent varav 23 procent avsåg läkemedel med inplanerat återbesök. En uppdelning på de fem geografiska områdena visar att utredningsalternativet hade lägst andel företrädare i Skåne (41 procent).

Val av ”magmedicin” (enkätens benämning) var för en majoritet, 51 procent, protonpumpshämmare, med H2RA som ett annat ofta förekommande alternativ (30 procent) (Fråga 2). Här avviker svaren på enkäten för Stockholmsområdet med endast en tredjedel (33 procent) för alternativet protonpumpshämmare och knappt hälften för H2RA (43 procent).

Väntetid för utredning med gastroskopi (Fråga 3) angavs av omkring hälften (55 procent) uppgå till mellan en och fyra veckor. För en dryg tredjedel (37 procent) ansågs väntetiden uppgå till mer än en månad. Resterande (8 procent) angav tid inom högst en vecka. Längst väntetid angavs i svaren från Västra Götaland med 60 procent som angav väntetiden till längre än en månad.

Omkring en femtedel (20 procent) använde ofta eller regelmässigt test av *H. pylori* (Fråga 4). För nära hälften (48 procent) var *H. pylori*-test aldrig ett alternativ. Även på denna fråga avviker svaren från Västra Götaland med en tredjedel (33 procent) som ofta eller regelmässigt använder *H. pylori*-test.

Svar på frågan (Fråga 5) om användning av *H. pylori*-test förekom och vid positivt test eradikering, var för majoriteten (59 procent) att detta alternativ aldrig förekom. Svaren från Västra Götaland anger även här en något avvikande uppfattning dvs att test och eradikering aldrig förekom

enligt 43 procent men att det ofta eller regelmässigt förekom enligt nära en fjärdedel (23 procent) av svaren.

I de fall *H. pylori*-test utfördes (Fråga 6) använde de flesta (45 procent) serologi. En femtedel (20 procent) svarade att de inte använder *H. pylori*-test, och en nästan lika stor andel, 18 procent, ansåg att faeces(avförings)-test var att föredra för att påvisa *H. pylori*. Enligt svaren från Norrland använde 58 procent serologi medan man i Västra Götaland hade faeces-test som vanligaste alternativ (53 procent).

Enkät om gastrokopier

Metod

Baserat på uppgifter erhållna från alla landsting skickades enkäter till samtliga angivna enheter med gastrokopiverksamhet. Av totalt 123 utsända enkäter erhöles svar från 82. Påminnelser gjordes per brev.

Resultat

Av svaren avsåg 64 sjukhus varav 35 från länsdelssjukhus, 23 länsjukhus och 6 regionsjukhus. Från privata vårdgivare kom 18 svar, 6 enheter ingick i samma vårdgivarorganisation, en vårdgivare riktade sig enbart till barn, vid två enheter hade gastrokopiverksamheten avvecklats. Korrigerat för detta uppgick svarsfrekvensen till 71 procent. Bortfallet av enkätsvar medför att tolkningen av resultatet bör göras med försiktighet.

Enkätsvarens uppgifter motsvarar 112 244 gastrokopier vilket är cirka 38 000 färre än enligt praxisundersökningen för rapporten "Ont i magen – metoder för diagnos och behandling av dyspepsi" (2000). Med beaktande av att endast 71 procent av tillfrågade gastrokopienheter lämnat svar skulle, vid lika genomsnittligt antal gastrokopier per enhet, det totala antalet kunna skattas till cirka 158 000 gastrokopier (dvs $112\,244/0,71$).

Ett annat sätt att skatta totala antalet gastrokopier är att utgå från beprövade statistikdatabaser för Region Skåne. Enligt landstingsdata

utfördes av offentliga vårdgivare 13 210 gastroskopier år 2005, att jämföra med enkätens 8 894 enligt enkätsvaren eller 67 procent av samtliga. På motsvarande vis angav statistik för privata vårdgivare att 4 706 gastroskopier utfördes år 2005, jämfört med enkätsvarens 4 220 eller 89 procent av faktiskt antal. Om dessa ”svarsandelar” tillämpas på summan av samtliga enkätsvar erhålls antalet gastroskopier för offentliga vårdgivare till 85 383/0,67 eller cirka 127 500 gastroskopier, och för privata vårdgivare 26 861/0,89 eller cirka 30 200 gastroskopier, dvs totalt 157 700 gastroskopier.

Om ovanstående överslagsberäkningar är rimliga skulle i så fall gastroskopiverksamheten totalt sett i Sverige ha varit relativt oförändrad volymmässigt sett under perioden 1998 till 2005.

Antalet gastroskopier per vårdenhet varierade mellan i genomsnitt 855 per år (länsdelssjukhus) till 2 665 per år (regionsjukhus) (Tabell 8.2).

Antalet gastroskopier per medverkande läkare var relativt lika för offentliga vårdgivare (103–118 per läkare och år), mot det dubbla för privata vårdgivare (199 per läkare och år).

Andel nybesök (Tabell 8.2, Fråga 2) av gastroskopierna var högst bland privata vårdgivare, motsvarande varannan gastroskopiundersökning var nybesök, jämfört med ungefär var tredje hos offentliga vårdgivare (26,7–35,6 procent).

Bemanningen vid gastroskopiverksamheten (Fråga 3) utgjordes totalt sett av kirurger till nära två tredjedelar (63 procent), men det förelåg stora skillnader mellan offentliga vårdgivare och privata. De förra utgjordes till 540 av 774 eller 70 procent av kirurger, medan motsatsen gäller för privata vårdgivare med 79 procent medicinska gastroenterologer.

Datoriserade system som medger uttag av information om resultat av endoskopiska undersökningar fanns i lika hög grad bland privata vårdgivare som på länsjukhus (67 respektive 65 procent) (Fråga 4), något lägre för länsdelssjukhus och regionsjukhus. Av de vårdenheter som hade

datoriserade system kunde omkring 60 procent på länsdels- respektive länsjukhus få fram remissens frågeställning. För privata vårdgivare respektive regionsjukhus var andelen något lägre men antalet svar relativt begränsat. Däremot var möjligheten stor för samtliga vårdenheter att få uppgift om diagnosen efter undersökningen (77 till 100 procent).

Patienter på remiss (Fråga 5) från primärvården eller privatläkare eller företagshälsovård utgjorde hälften av remisserna hos privata vårdgivare mot ungefär en fjärdedel hos offentliga. De senare hade högst andel remisser från sjukhus. Egna kontrollpatienter utgjorde en mindre andel för samtliga, mellan 5 och 10 procent.

Det öppna svarsalternativet på frågan (Fråga 6) om vad som krävs för att ställa diagnosen Barretts esofagus ledde till ett stort antal svar. Vanligaste alternativet var PAD (61 procent), därefter intestinal metaplasi (11 procent) samt ett större antal alternativ med ett eller ett fåtal svar.

Andelen Barrett-undersökningar jämfört med gastrokopier utgjorde 1,5–2 procent bland länsdels- och länsjukhus och 4,5 procent hos privata vårdgivare. För regionsjukhusen var enkätsvaren angående Barrett så få att dessa inte kan beaktas.

Antalet Barrett-undersökningar per enhet och år uppgick till 13 för länsdelssjukhus, 31 för länsjukhusen och 66 för privata vårdgivare. Fördelat som ett genomsnitt per samtliga läkare var antalet Barrett-undersökningar 4 på länsdelssjukhusen, 2 på länsjukhus och 6 hos privata vårdgivare.

Vårdprogram för Barretts esofagus förekom hos ungefär en fjärdedel (26–30 procent). De som inte hade vårdprogram hade i allmänhet en policy (51–65 procent).

Vem som utformat vårdprogram varierade, ett relativt vanligt svar var Svensk Gastroenterologisk förening (19 procent), namngivna läkare (19 procent), gemensamma överenskommelser kirurgiska och medicinska kliniker (22 procent).

Vårdprogram eller policy angående Barretts esofagus (Fråga 9) varierade men vanligast var att kontrollera endast fall som vid behov kan genomgå öppen esofaguskirurgi. Näst vanligast var att kontrollera alla individer med Barretts esofagus, i tredje hand endast selekterade fall.

Kombinationer av kontroller med biopsier (Fråga 10a) förekom i över 80 procent hos samtliga (83–94 procent).

Vanligaste sättet att ta prover (Fråga 10b) på Barretts slemhinnan var regelmässigt tagna kvadrantbiopsier, näst vanligast att ta enstaka biopsier slumpmässigt inom hela slemhinnan. Minst vanligt var att ta biopsi endast från makroskopiskt avvikande områden.

Intervallerna mellan de endoskopiska kontrollerna baseras, enligt de flesta svaren, på individualiserad dysplasi (Fråga 11a). Näst vanligast var kontrollprogram med på förhand fastlagda intervall baserade på förekomst och grad av dysplasi.

Utan histologiska tecken på dysplasi (Fråga 11b) var det vanligaste intervallet för biopsitagning två år, men även ett år och tre år förekom.

Med histologiska tecken på lågradig dysplasi angavs kontrollintervallet kortare, mellan ett halvt till ett år.

Slutligen, med histologiska tecken på höggradig dysplasi angavs vanligaste kontrollintervallet vara ett halvår, det näst vanligaste var tredje månad (enligt särskild uppgift i enkätformuläret).

Avslutande kommentarer

Det finns ett betydande bortfall i de två undersökningarna, drygt 40 procent i enkäten till specialister i allmänmedicin, vilket gör att svaren bör tolkas med försiktighet. Enkäten om outredda patienter i primärvården visade att utredning väljs i första hand, före insättning av läkemedel. Även om valet av läkemedel för majoriteten var protonpumpshämmare fanns en tydlig skillnad för Stockholmsområdet där H2RA var det procentuellt högsta alternativet. Rekommendationer

från lokala läkemedelskommittéer kan antas ha betydelse för hur man har svarat.

Bedömd väntetid för gastroskopiutredning visar att ungefär två tredjedelar kan få undersökning inom en månad. Här avviker Göteborgsområdet med väntetid mer än en månad för 60 procent. En konsekvens av detta kan vara den relativt höga användningen av *H. pylori*-test för Göteborgsområdet enligt enkätsvaren. Ett intressant samband kan konstateras för svaren angående väntetider för gastroskopi (Fråga 3) jämfört med användning av *H. pylori*-test och eradikering (av de som besvarat Fråga 5). Figur 8.1 visar ett nästan linjärt negativt samband (enligt svaren) mellan tillgänglighet till gastroskopi och användning av *H. pylori*-test och eradikering (R2 korrigerat för frihetsgrader 0,86). I Stockholmsområdet med hög andel tillgång till gastroskopi inom en månad (92 procent) utgör alternativet *H. pylori*-test och eradikering ett begränsat alternativ (4,7 procent av svaren). Det motsatta gäller enligt svaren från Västra Götaland. Enligt enkätsvaren hade endast 40 procent tillgång till gastroskopi inom en månad, och 23 procent använde ofta eller regelmässigt *H. pylori*-test och eradikering. En tolkning är att långa väntetider till gastroskopiundersökning påverkar handläggningen av patienter som söker för dyspepsi så att *H. pylori*-test och eradikering får en annan prioritet. En annan tolkning kan vara att läkare i vissa landsting är mer benägna än i andra att följa internationella rekommendationer.

Bortfallet av svar för gastroskopienkäten (29 procent) skapar viss osäkerhet om vilken total volym som gastroskopiverksamheten hade år 2005. En skattning anger en viss mindre ökning med + 5 procent jämfört med enkäten för år 1998, till sammanlagt cirka 158 000 gastroskopier.

Att större sjukhus har större volym även på sin gastroskopiverksamhet är rimligt. Räknat per läkare och år var antalet gastroskopier dubbelt så högt bland privata vårdgivare (199) som bland offentliga vårdgivare (102–118). Möjligheterna att fokusera mer mot endoskopi bland privata vårdgivare påverkar antagligen detta förhållande, kanske även ekonomiska incitament. Det finns också skäl att tro att antalet utförda undersökningar per läkare som arbetar vid sjukhus varierar avsevärt.

Intressant att notera är att medicinska gastroenterologer är i klar majoritet i bemanningen bland privata vårdgivare, i motsats till offentliga vårdgivare där kirurger är i majoritet. Förändringar av traditionella bemanningsprinciper är sannolikt lättare att göra för relativt nystartade privata vårdgivare än för offentliga vårdgivare. En annan förklaring kan vara att det för kirurger kan framstå som mindre attraktivt att arbeta enbart i öppen vård.

Privata vårdgivare hade högst andel nybesök med remisser, främst från primärvården, medan sjukhusens gastroskopimottagningar har en hög andel patienter från öppen och slutna vårdenheter på sjukhusen. Detta kan antas återspegla en annan vårdtyngd för sjukhusens gastroskopiutredningar.

Enkäten angående Barretts esofagus gav tyvärr ett stort bortfall, allra störst för de sjukhus som kan förväntas vara i frontlinjen, dvs universitetssjukhusen. Slutsatserna har därför baserats på svar från länsdels- och länsjukhus samt privata vårdgivare.

Förekomst av Barrett-undersökningar är totalt sett begränsad och motsvarar endast någon procent av all gastroskopiverksamhet. Även vad avser Barretts esofagus utför läkare vid privata vårdgivare fler utredningar per läkare än vid offentliga vårdgivare (6 mot 2 per läkare och år), men undersökningen är inte utformad för att ge svar på hur stor andel av de offentliganställda läkarna som deltar i Barrett-undersökningarna. Det är oklart i vad mån den högre vanan att handlägga kontroller av personer med Barretts esofagus påverkar effektiviteten i utredningen (t ex uttryckt som sensitivitet och specificitet). En Barrett-undersöknings kvalitet avgörs till största delen av hur och hur många biopsier per ytenhet Barrett-slemhinna man tar, detta oaktat den stora betydelsen av den granskande patologen.

En fjärdedel anger att det finns vårdprogram för Barretts esofagus, medan de som saknar vårdprogram i drygt hälften av fallen har en antagen policy, i de flesta fall framtagen gemensamt med olika specialister.

Intervall för kontroll förefaller vara betingat av graden av dysplasi dvs en uppskattning av patientens risk att utveckla cancer. För patienter med lägsta risknivån (utan histologiska tecken på dysplasi) var det vanligaste intervallet två år, vid måttligt hög risk (fynd av låggradig dysplasi) ett år, samt vid hög risk (fynd av höggradig dysplasi) ett halvår.

Läkemedelsförbrukning vid dyspepsi

Läkemedel vid dyspepsi

I rapporten "Ont i magen – metoder för diagnos och utredning av dyspepsi" (2000) beräknades att förbrukningen av protonpumpshämmare utan indikation motsvarade omkring 500 miljoner kronor. För denna uppdatering av föregående rapport är det av intresse att följa utvecklingen av förbrukningen av läkemedel vid syrelaterade symtom över tiden. Läkemedelsstatistik har erhållits från Apoteksbolagets statistikenhet.

Hela gruppen A02 – medel vid syrelaterade symtom

Försäljningsvärdet AUP (Apotekets utköpspris) i kronor exklusive mervärdesskatt har för grupp A02A, antacida, varit relativt oförändrat och på en relativt låg nivå, cirka 60 miljoner kronor per år, för perioden 2000 till 2006 (Figur 8.2). Stora förändringar föreligger däremot för grupp A02B, medel vid magsår och gastroesofageal reflux (t ex PPI och H2RA), där det totala försäljningsvärdet minskat från 1 504 till 996 miljoner kronor för perioden 2000 till 2006. Det minskade försäljningsvärdet motsvarades inte av motsvarande volymminskning för grupp A02B, tvärtom ökade förbrukningen mätt i definierade dygnsdoser (DDD) från drygt 111 miljoner DDD till drygt 142 miljoner DDD eller med cirka 28 procent (Figur 8.3). Även grupp A02A, antacida, minskade men från en låg nivå, från 10,6 till 8,2 miljoner DDD.

En beräkning av AUP-priset per DDD över tiden visar stora förändringar, Figur 8.4. Beräknat i löpande priser har priset per DDD för A02B-medel vid magsår och gastroesofageal reflux sänkts från 13:34 till 6:99 kronor eller med 48 procent. Priset för grupp A02A, antacida, har däremot ökat men från en lägre nivå, från 5:44 till 7:39 kronor per DDD

eller med 36 procent. Det reala priset omräknat med konsumentprisindex är något lägre men pga låg inflation hittills under 2000-talet inte avsevärt mycket lägre (cirka 10 procent).

Grupp A02B

De stora skillnaderna framträder i undergrupper av A02B, läkemedel vid magsår och gastroesofageal reflux.

Den största minskningen i försäljningsvärde AUP kronor gäller undergruppen A02BC01, dvs omeprazol, som minskat från 1 018 miljoner år 2000 till 407 miljoner kronor år 2006 (Figur 8.5). Samtidigt har grupp A02BC03, lansoprazol, först ökat från 193 miljoner kronor år 2000 till 407 miljoner kronor år 2003, för att därefter åter minska till 152 miljoner kronor. Grupp A02BC05 dvs esomeprazol har under samma tid ökat från introduktionen år 2000 fram till 2006 dvs till 228 miljoner kronor. Övriga grupper ligger relativt konstant från år 2003 och framåt.

Statistiken indelad efter DDD (Figur 8.6) visar att förbrukningen av A02BC03, lansoprazol, motsvarade inversen av förbrukningen av A02BC01, omeprazol. När antalet DDD nådde sin högsta volym år 2003 för lansoprazol var det den lägsta nivån för omeprazol. Med undantag för A02BC05, esomeprazol, som ökat efter introduktionsåret, var nivån för DDD relativt konstant över tiden.

En fördelning av försäljningspriset på antalet DDD visar att priset per DDD ökat måttligt från en relativt hög nivå för makrolider, penicilliner och esomeprazol (Figur 8.7) och relativt oförändrat för lansoprazol från år 2001 till 2006. Den stora förändringen gäller omeprazol som från år 2002 minskat från 15:93 till 4:79 kronor per DDD eller med minus 70 procent. Priset per DDD ligger nu lägre än ranitidin med 5:39 kronor per DDD.

Diskussion

Försäljningsvärdet av läkemedel vid syrelaterade symtom från året för publicering av "Ont i magen – metoder för diagnos och utredning av dyspepsi" år 2000 har således minskat med 505 miljoner kronor fram till

år 2006, medan volymen läkemedel mätt som DDD har ökat med 28 procent. Förklaringen till denna förändring ligger främst i att omeprazol blivit utsatt för konkurrens i form av parallellimport och generika. Läkemedelsnotan har blivit billigare men vi äter allt större mängd läkemedel. Förslaget från rapporten "Ont i magen – metoder för diagnos och utredning av dyspepsi" (2000), att läkemedelskostnaden skulle kunna reduceras med cirka 500 miljoner kronor har således infriats men på ett annat sätt än det var tänkt, dvs kostnadsreduceringen har inte uppnåtts genom minskad förbrukning av läkemedel utan genom ökad priskonkurrens. Utvecklingen är gynnsam för finansieringen av sjukvården men mer tveksam vad gäller folkhälsan. Inget talar för att sjukdomar inom dyspepsiområdet har ökat med 28 procent under en period av sex år.

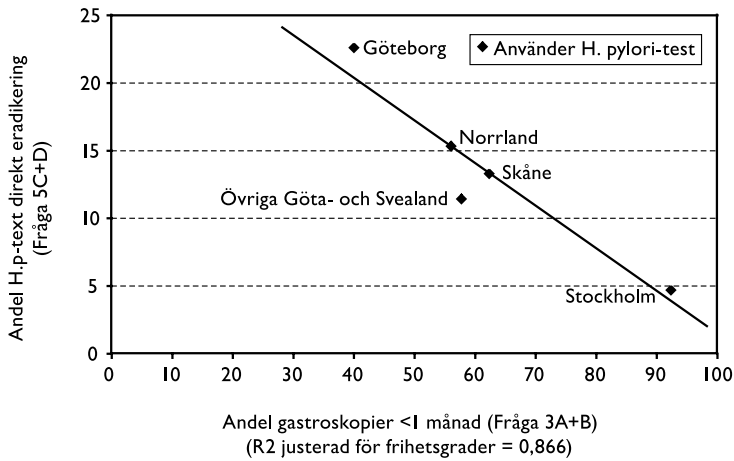
Kirurgi mot gastroesofageal refluxsjukdom

Statistik från Epidemiologiskt centrum (EpC), Socialstyrelsen, har legat till grund för sammanställning av antal operationer mot gastroesofageal reflux, så kallad antirefluxkirurgi.

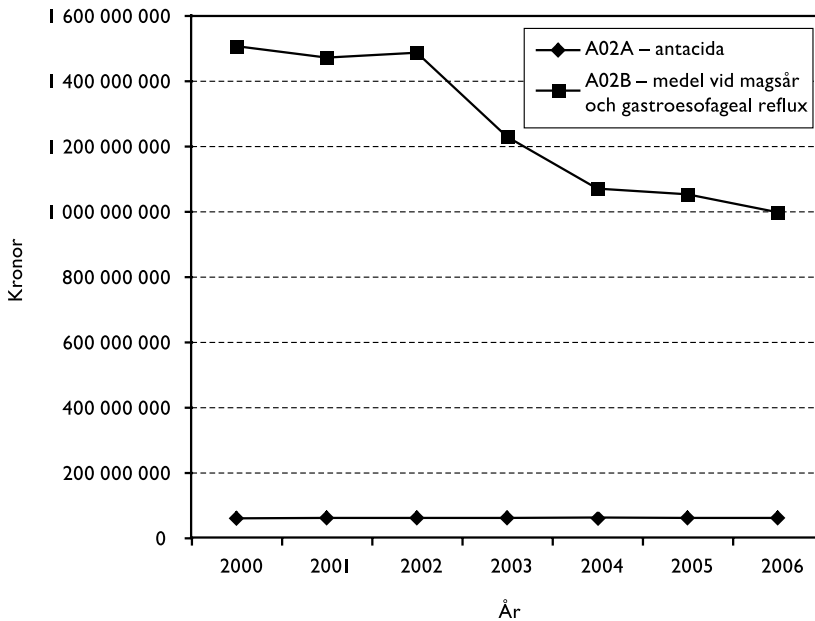
På nationell nivå har sammanlagda antalet antirefluxoperationer, JBC 00 (öppen) och JBC 01 (laparoskopisk), minskat från 18 per 100 000 år 1998 till 12 per 100 000 år 2005 (Figur 8.8). Män opereras i något högre omfattning än kvinnor.

En jämförelse mellan olika regioner i Sverige visar att antalet operationer har minskat för samtliga över tid men att Stockholmsregionen ligger på en mer än dubbelt så hög nivå för operationsfrekvens som övriga Sverige (Figur 8.9). Orsak till denna högre ambitionsnivå i Stockholmsområdet att utföra operationer vid gastroesofageal reflux är inte känd, men torde knappast bero på en högre incidens.

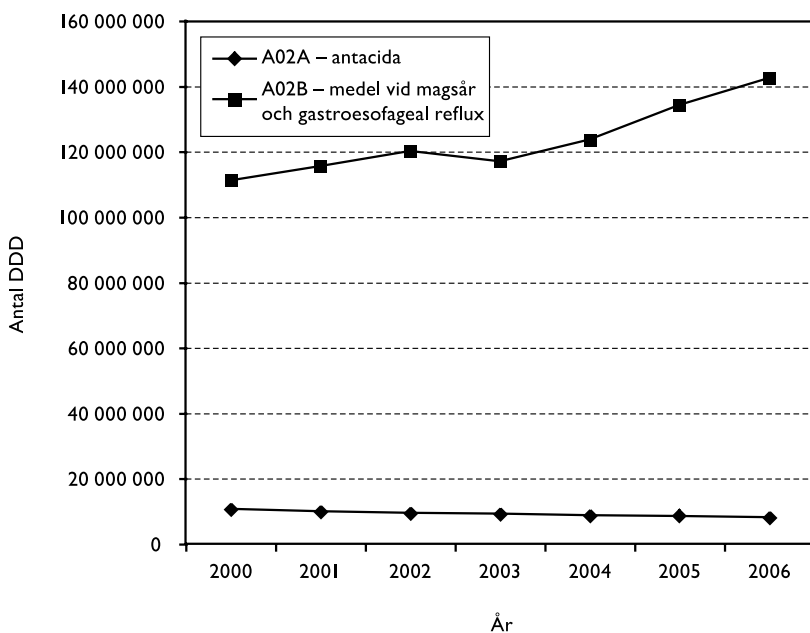
En uppdelning av antireflux operationer på öppna respektive laparoskopiska ingrepp visar att antalet öppna operationer varit i det närmaste konstant mellan 1998 och 2005 (Figur 8.10). Däremot har antalet laparoskopiska operationer minskat med 40 procent under samma period.



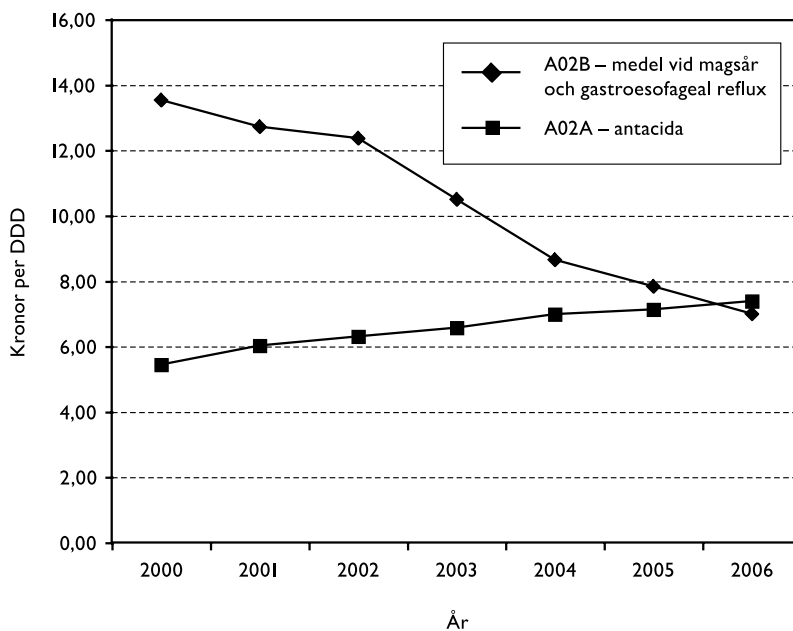
Figur 8.1 Andel *Helicobacter pylori*-test vid tillgång till gastroskopi <1 månad (n = 671 enkätsvar, uppdelat på 5 regioner av Sverige).



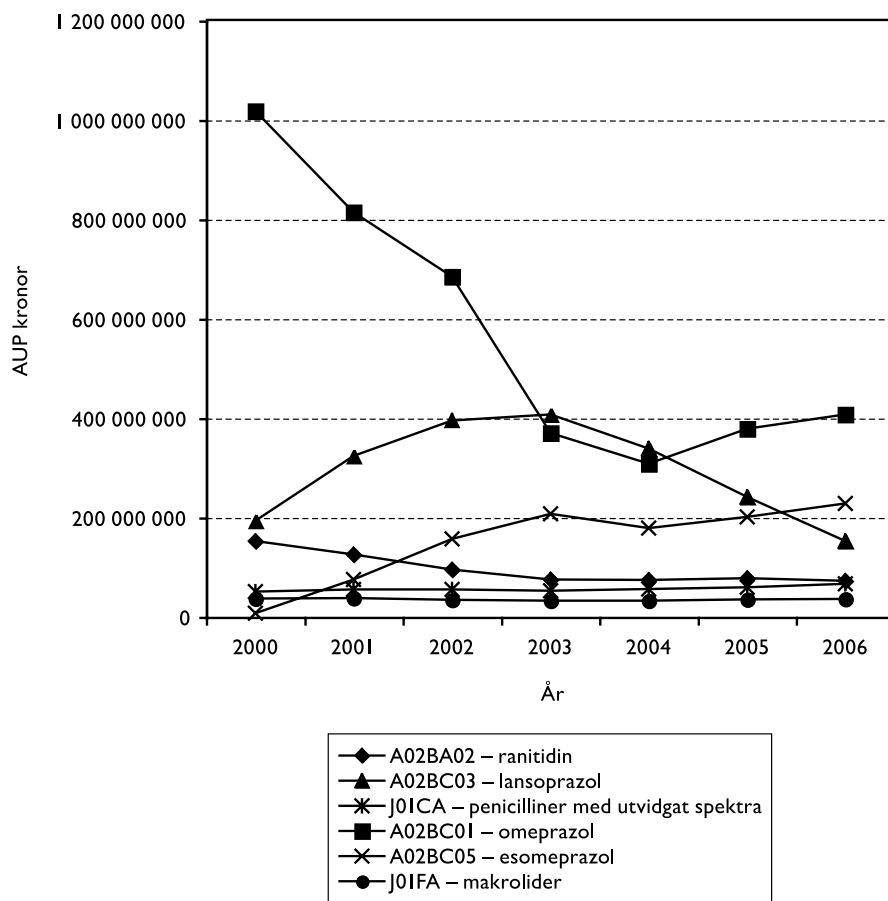
Figur 8.2 Apotekets försäljning i kronor, Apotekets utköpspris (AUP) exklusive moms.



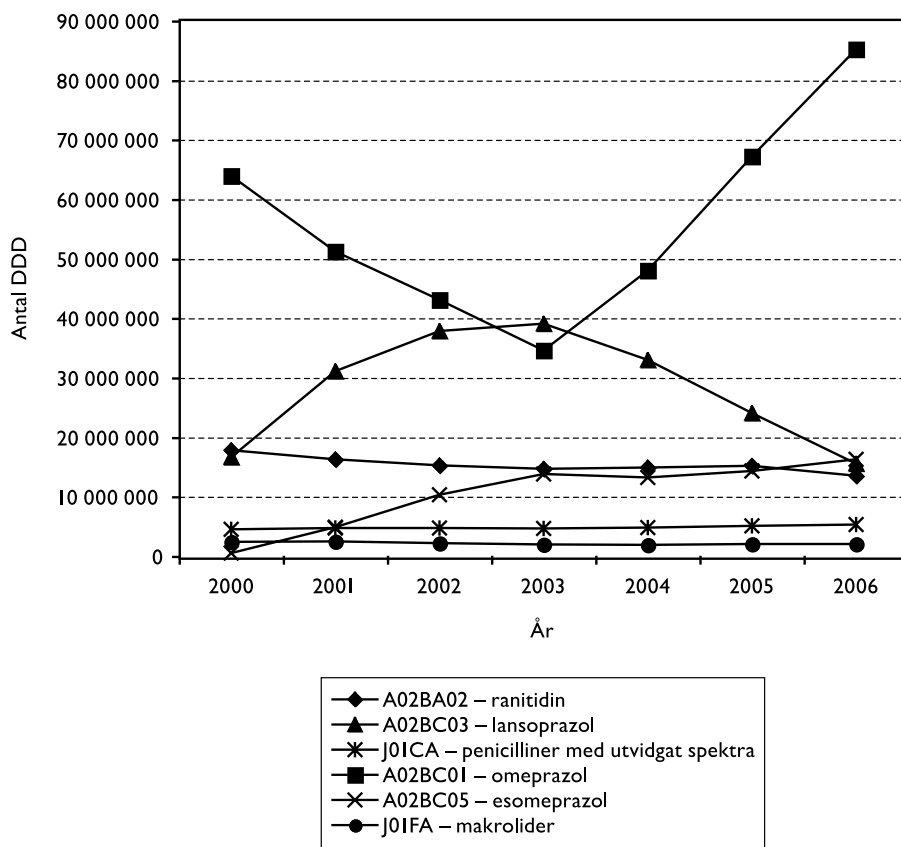
Figur 8.3 Apotekets leveranser definierad dygnsdos (DDD).



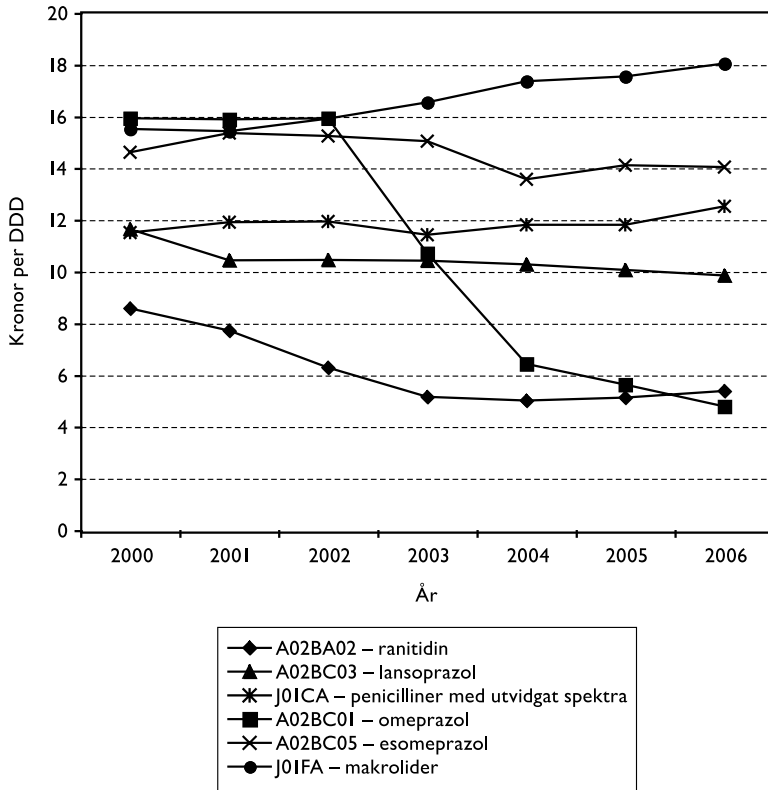
Figur 8.4 Kronor per definierad dygnsdos (DDD), löpande priser.



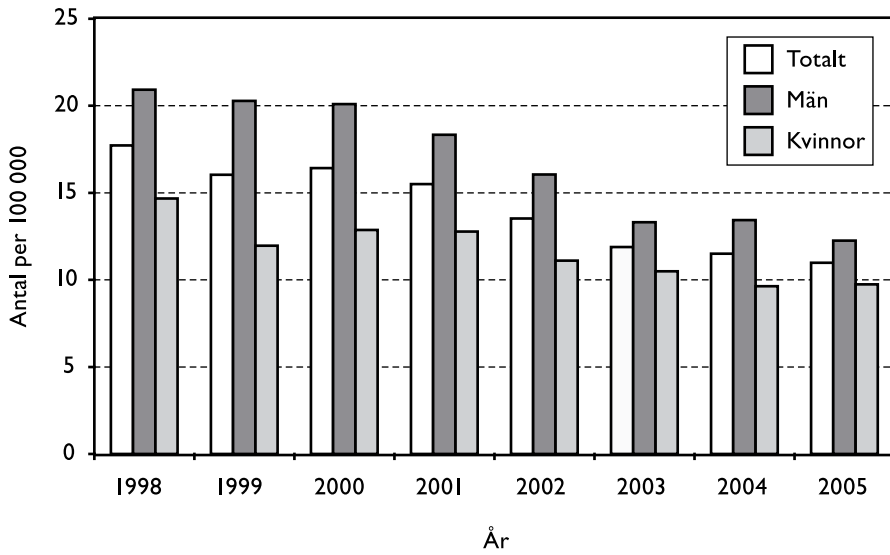
Figur 8.5 Apotekets försäljning, Apotekets utköpspris kronor exklusive moms. Undergrupper av A02.



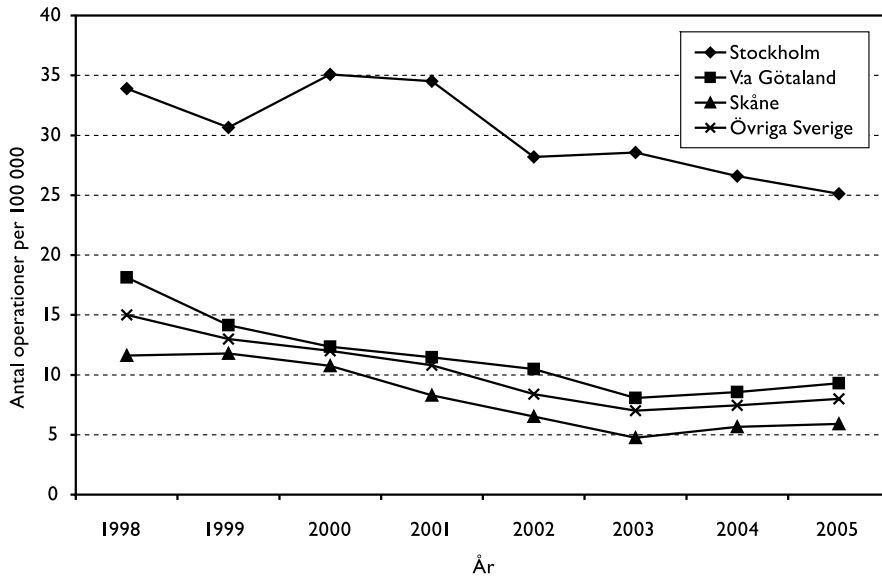
Figur 8.6 Apotekets leveranser definierad dygnsdos (DDD), A02 undergrupper.



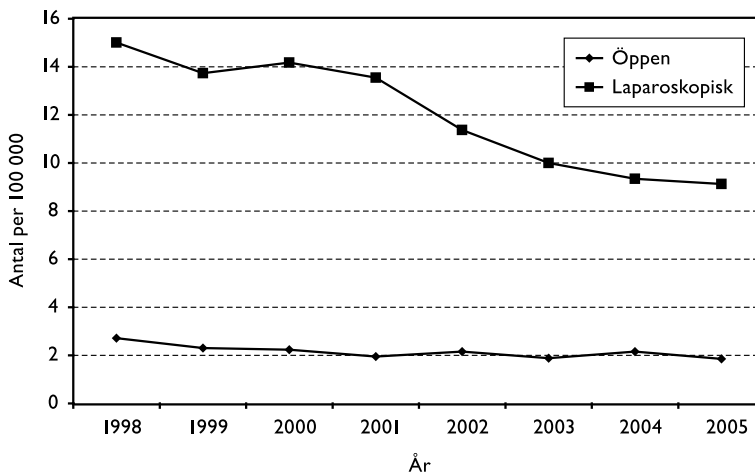
Figur 8.7 Apotekets utköpspris kronor per definierad dygnsdos (DDD).



Figur 8.8 Antirefluxoperationer uppdelat på kön i Sverige 1998–2005, per 100 000, 15–85 år.



Figur 8.9 Operationer vid gastroesofageal reflux, åldrar 15–85 år, per 100 000.



Figur 8.10 Operationer för gastroesofageal reflux i Sverige i åldrarna 15–85 år, per 100 000.

Tabell 8.1 Enkät till specialister i allmänmedicin. Antal utsända enkäter 1 178. Svar i procent, avrundat närmaste decimal.

	Samtliga	Norrland	Stockholm	Västra Götaland	Skåne	Götaland + Svealand utom Stockholm, Skåne, Västra Götaland
Antal svar (n)	690	130	145	102	97	216
Andel svar (%)	58,7	64,4	51,8	56,7	63,0	59,8
Fråga						
1a	20,1	22,4	14,4	18,1	26,2	20,8
1b	51,2	48,5	59,6	50,5	40,8	53,0
1c	22,6	20,9	20,5	25,7	27,2	21,3
1d	6,1	8,2	5,5	5,7	5,8	5,0
2a	13,8	14,3	20,4	3,6	10,5	16,1
2b	29,9	21,0	43,4	21,7	32,6	29,2
2c	51,0	61,0	32,7	65,1	53,5	49,1
2d	5,3	3,8	3,5	9,6	3,5	5,6
3a	8,1	7,6	9,1	4,8	2,1	12,1
3b	54,6	48,5	83,2	35,2	60,4	45,7
3c	30,9	38,6	7,7	43,8	34,4	34,2
3d	6,4	5,3	0	16,2	3,1	8,0

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 8.1 fortsättning

	Samtliga	Norrland	Stock- holm	Västra Göta- land	Skåne	Götaland + Svealand utom Stockholm, Skåne, Västra Götaland
Antal svar (n)	690	130	145	102	97	216
Andel svar (%)	58,7	64,4	51,8	56,7	63,0	59,8
Fråga						
4a	48,1	41,1	65,6	36,6	50,0	45,6
4b	33,3	41,1	25,0	30,1	40,0	32,1
4c	13,1	12,1	7,0	24,7	7,8	14,5
4d	6,4	5,6	2,3	8,6	2,2	7,8
5a	58,5	51,6	78,9	43,0	52,2	60,0
5b	28,7	33,1	16,4	34,4	34,4	28,6
5c	10,4	13,7	3,9	14,0	11,1	10,4
5d	2,4	1,6	0,8	8,6	2,2	1,0
6a	7,6	8,7	3,8	9,0	6,9	9,3
6b	45,4	57,9	35,1	27,0	39,2	56,2
6c	18,0	13,5	0	53,0	33,3	7,2
6d	9,0	2,4	27,5	3,0	3,9	6,7
6e	20,0	17,5	33,6	8,0	16,7	20,6

Tabell 8.2 Sammanfattning av enkät om gastroskopiverksamhet.

	Länsdels- sjukhus n=35	Läns- sjukhus n=23	Region- sjukhus n=6	Privata vård- givare n=18
Samtliga gastroskopier	29 941	39 449	15 993	26 861
Fråga 1				
Antal gastroskopier per enhet	855	1 715	2 665	1 492
Fråga 2				
Andel nybesök, %	35,6	35,4	26,7	49,1
Antal gastroskopier per medverkande läkare	102,9	118,3	106,6	199,0
Fråga 3				
Totalt antal medverkande				
– kirurger	214	251	75	29
– medicinska gastroenterologer	77	82	75	107
Fråga 4				
Har datoriserade system, %	48,6	65,7	3 av 6	66,7
Kan via datorsystem få fram				
– remissens frågeställning, %	58,8	60,0	2 av 3	33,3
– diagnos efter endoskopisk undersökning	76,5	100	3 av 3	83,3
Fråga 5				
Remisser från				
– Primärvård, %	20,3	23,1	18,1	36,5
– Privat-, Företagsläkare	1,4	1,8	2,2	12,8
– Sjukhus, öppen vård	2,6	12,5	26,2	3,4
– Sjukhus, sluten vård	7,9	14,8	14,8	0,1
– Egna kontrollpatienter	5,4	5,4	10,3	9,1

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 8.2 fortsättning

	Länsdels- sjukhus n=35	Läns- sjukhus n=23	Region- sjukhus n=6	Privata vård- givare n=18
Samtliga gastrokopier	29 941	39 449	15 993	26 861
Barretts esofagus				
Fråga 7				
Antal endoskopiska kontroller				
– totalt	451	718	33 (n=1)	1 194
– per enhet	12,9	31,2	?	66,3
– per läkare	4,4	2,2	?	6,0
Fråga 8				
Har Barretts vårdprogram, %	25,7	30,4	?	27,7
Om ej vårdprogram, finns policy, %	51,4	65,2	?	55,6
Fråga 9				
Vari består vårdprogram eller policy:				
– Inga kontroller, antal	1			
– Alla kontrolleras	9	5	1	5
– Endast vid behov	14	8	1	8
– Selekterade kontrolleras	6	4	1	2

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 8.2 fortsättning

	Länsdels- sjukhus n=35	Läns- sjukhus n=23	Region- sjukhus n=6	Privata vård- givare n=18
Samtliga gastrokopier	29 941	39 449	15 993	26 861
Fråga 10a Kombineras kontroller med biopsier, %	88,6	82,6	3 av 3	94,4
Fråga 10b På vilket sätt tas biopsier, antal				
– Makroskopiskt avvikande	5	2	3	
– Slumpmässigt	12	8	2	5
– Regelmässigt	16	11	4	9
Fråga 11a Vad bestämmer intervall mellan kontroller antal				
– Alla samma intervall	2	2		3
– I förväg fastlagt	8	6	1	7
– Baserat på dysplasi-grad	22	11	3	6
Fråga 11b Om biopsier tas, intervall mellan undersökningarna: <i>Utan histologiska tecken</i>				
– 0,5 år		2		
– 1 år	5	4		1
– 2	16	4	1	5
– 3	8	3		4
– 4	1	2		1
– 5	1			

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 8.2 fortsättning

	Länsdels- sjukhus n=35	Läns- sjukhus n=23	Region- sjukhus n=6	Privata vård- givare n=18
Samtliga gastrokopier	29 941	39 449	15 993	26 861
<i>Med låggradig dysplasi</i>				
– 0,5 år	10	7	1	3
– 1	15	5		6
– 2	7	2		1
<i>Ingen >2 år</i>				
<i>Med höggradig dysplasi</i>				
– 3 mån	6	4	1	2
– 0,5 år	19	4	2	4
– 1	1	5		
– 2		1		
<i>Ingen >2 år</i>				

9. Kvarstående problem – utrymme för framtida forskning

Även om kunskapsläget flyttats en bit framåt sedan föregående rapport ”Ont i magen – metoder för diagnos och utredning av dyspepsi” (SBU 2000) kvarstår ännu många frågetecken och då projektgruppen valt att ställa frågor ur ett kliniskt perspektiv har detta ytterligare accentuerats. Det är emellertid angeläget att först i detta avsnitt lyfta fram faktorer som påverkar möjligheterna till fortsatt utveckling inom området. Ett av de riktigt stora problemen för att komma vidare i många av de kliniskt relevanta frågeställningarna är hur forskning finansieras.

Det är otvetydigt så att läkemedelsindustrin är den stora motorn avseende forskning inom detta område pga sina stora ekonomiska resurser. Å ena sidan är detta naturligtvis bra, då det förhoppningsvis leder till bra läkemedel för en del av dessa tillstånd. Det är å andra sidan begränsande, då industrin huvudsakligen satsar forskningsresurser där de ser framtida kommersiella möjligheter. Detta synsätt påverkar därför i större eller mindre utsträckning uppläggen av en mycket stor andel av de kliniska studier som projektgruppen har haft som underlag för arbetet i denna rapport.

Det är därför viktigt att forskning kring dyspepsi och gastroesofageal reflux i framtiden i större utsträckning än tidigare styrs utifrån vetenskapliga frågeställningar och behov som identifierats inom den offentliga sektorn. Det är idag svårt att bedriva obunden forskning på mag-tarmkanalens sjukdomar (gastroenterologi) om det inte handlar om cancer. Detta beror i stor utsträckning på att denna typ av forskning har svårt att dra till sig anslag från oberoende finansiärer och klinisk forskning har dessutom under det senaste åren, pga nya trender i anslagstilldelning och fördelning av forskningstid vid universiteten, haft svårt att hävda sig visavi preklinisk grundforskning.

Även inom den kliniska forskningen har den gastroenterologiska forskningen haft begränsad attraktionskraft för externa medel vilket med tanke på hur många människor i vårt land som i större eller mindre grad är drabbade kan tyckas förvånande, men forskning kring t ex cancer, hjärt-kärlsjukdom och diabetes är svåra konkurrenser om anslagen.

Samtidigt har forskning inom gastroenterologi en stor potential att minska inte bara lidande utan också en för samhället stor ekonomisk börda. Landstingen, vars ekonomi sannolikt skulle gynnas mest av framsteg inom området, är en av flera aktörer som här måste ta sitt ansvar och se betydelsen av klinisk gastroenterologisk forskning och skapa ökade möjligheter för oberoende forskningsprojekt.

Förutom svårigheter att få anslag tillkommer ett alltmer tillkrånglat regelverk och stora kostnader för de olika tillstånd som krävs. Den EU-anpassning som blivit följden av vårt medlemskap har inneburit att regler för t ex läkemedelsprövningar för den enskilde forskaren medfört en överväldigande administration, mer anpassad för läkemedelsindustrin vars forskningsadministrativa enhet har tillräckliga personella resurser för att hantera detta. Konsekvensen av detta är att nära nog enbart läkemedelsforskning som är intressant för markandsföring av nya läkemedel utförs.

Vad har hänt sedan föregående rapport?

Föreliggande rapport kan som ovan nämnts redovisa en del uträtade frågetecken sedan den föregående rapporten "Ont i magen – metoder för diagnos och utredning av dyspepsi" (SBU 2000), men fortfarande kvarstår många frågor. Detta framgår klart då man tar del av resonemang och slutsatser i respektive avsnitt, var god se dessa. Våra frågeställningar och den brist på svar som framkommit inom framför allt områdena Barretts esofagus och outredd dyspepsi har avslöjat att mycket som görs avseende handläggning och behandling av dessa patienter fortfarande inte är evidensbaserat. Det finns dessutom ett stort behov av mer populationsbaserade studier inom flera områden, t ex outredd dyspepsi på oselektade patienter från primärvården.

Funktionell dyspepsi och till viss del GERD karakteriseras av avsaknad av strikta definitioner med objektiva mätbara unika sjukdomsmarkörer, vilket naturligtvis försvårar forskning kring dessa tillståndens bakomliggande orsaker och även om ett antal teorier lanserats tycks vi fortfarande vara långt ifrån säkra förklaringsmodeller. Detta hindrar inte att vi kan ta reda på faktorer vid t ex GERD som styr utvecklingen av ovanliga, farliga komplikationer till sjukdomen. Ökad kunskap om detta skulle innebära att onödig utredning och behandling skulle kunna undvikas. Det skulle dessutom vara av stort värde om vi kunde fastställa vilken påverkan livsstilsfaktorer som t ex kost, motion, vikt m m har för utveckling av refluxsjukdomen.

Angående ulcussjukdomen kan man tycka att det mesta nu borde vara klarlagt och eradikering av *H. pylori* är etablerad behandling sedan många år. Fortfarande föreligger emellertid stora kunskapsluckor avseende sjukdomens naturalförlopp och framför allt vilka de avgörande faktorerna är för utvecklingen av livshotande komplikationer, inte bara på gruppnivå, utan framför allt för den enskilde individen. Vi ser också efterhand en allt större frekvens patienter med sår av oklar genes som varken kan hänföras till *H. pylori* eller kända magsårsframkallande mediciner som acetylsalicylsyra och NSAID. Här finns plats för ytterligare forskningsinsatser såväl på grundforskningsnivå som inom epidemiologi och behandling.

Deltagande i en klinisk studie skapar i viss mån andra förutsättningar i selektion och handläggning av patienterna (t ex ökad tillgänglighet, mer information kring terapin, bättre följsamhet till terapin etc) än vad som är fallet i klinisk vardagsrutin. Få så kallade praxisstudier har utvärderat om nettoeffekten av *H. pylori*-eradikering är lika betydande när den utförs under vardagsrutinens förutsättningar i sjukvården. Det finns därför behov av fortsatt forskning i praxisstudier kring *H. pylori*-eradikering vid ulcussjukdom.

Det är också ett rimligt krav att vi får ett bättre grepp om vad som är kostnadsdrivande i svensk sjukvård. Litteraturgranskningen visar att det finns många studier med ekonomiska aspekter inom området dyspepsi.

Överföring till svensk sjukvård av resultat enligt utländska studier, vilka är i klar majoritet, kan emellertid vara svårt att göra pga olika relativpriser, men även till följd av organisatoriska skillnader. Stora förändringar av läkemedelspriser har inträffat under senare år, varför även svenska studier från 1990-talet inte längre kan anses vara representativa. De studier som finns avser "efficacy", medan "effectiveness"-perspektivet inte alls har blivit föremål för studier. Denna form av uppföljande studier är en angelägen uppgift, där de olika landstingen gemensamt har en viktig roll för att initiera och genomföra nationella studier, med aktuella läkemedelspriser och i praktisk användning.

10. Ordlista

Adenocarcinom	Elakartad tumör som har sitt ursprung i körtelvävnad
Alginsyra	Läkemedel mot gastroesofageal reflux, som efter nedsväljning omvandlas till neutral gel som anses skydda slemhinnan i övre magmunnen och matstrupen
Ambulatorisk pH-mätning	Mätning av surhetsgraden i t ex matstrupen med utrustning som medger att patienten är rörlig och kan utföra sina dagliga sysslor
Antacida	Syraneutraliserande läkemedel
Antigen	Kroppsfremmande ämne som ger upphov till antikropps bildning
Antikolinergika	Läkemedel som blockerar effekten av signalsubstansen acetylcolin
ASA	Acetylsalicylsyra
Atrofisk gastrit	Inflammation och tilltagande atrofi i magsäcksslemhinnan på basen av immunologiska mekanismer eller/och <i>H. pylori</i> -infektion
Barretts esofagus	Omvandling av slemhinnan i matstrupen från skivepitel till körtelepitel med intestinal metaplasi
Betalningsvilja	Nyttoökningen av en behandling beräknad som den summa pengar en individ är villig att betala för att få ta del av behandlingen

Bias	Systematiskt fel
Biomarkör	Biokemiskt laboratorietest som indikerar sjukdom
Biopsi	Provtagning där en bit vävnad tas för undersökning
Biopsiprotokoll	Riktlinjer för hur vävnadsprov tas på ett systematiskt sätt
Blindning	Metod för vetenskaplig studie för att tillse att varken försöksperson (enkelblind) eller både försöksperson och försöksledare (dubbelblind) kan avgöra typ av intervention i studie t ex vem som får aktivt läkemedel
Colon irritabile	Benämning på ett vanligt tillstånd som kännetecknas av besvär från buken, med bl a buller, körningar, ökad gasbildning och benägenhet för diarré, ibland växlande med förstoppning
Compliance	Följsamhet, exempelvis med medicinering
Confounding	Inverkan även av annan orsaksvariabel än de(n) som ingår i undersökningen
Crossover	Studieupplägg som innebär att patienter erhåller olika läkemedel (eller placebo (kontrollbehandling)) under två eller flera på varandra följande behandlingsperioder samt att kontrollgrupper erhåller läkemedel (eller placebo) i omvänd ordning
DDD	Definierad dygnsdos, en internationellt överenskommen standarddos av ett visst läkemedel
Distention	Tjänjning

DNA	Desoxiribonukleinsyra, bärare av cellernas genetiska information och ansvarig för cellers eller bakteriers uppbyggnad
Dubbelblind undersökning	Metod för vetenskapliga studier så att vare sig patient eller behandlande personal vet vem som får aktiv- eller kontrollbehandling. Syftet är att minska effekterna av förväntan, misstro och liknande
Duodenalsår	Ulcus (sår) i tolvfingertarmen
Duration	Varaktighet
Dysmotilitet	Rubbning av den motoriska funktionen, exempelvis rörelsemönstret av magsäcken
Dyspepsi	Symptomkomplex som beror på organiska eller funktionella tillstånd inom magsäcken och angränsande regioner av mag-tarmkanalen
Dysplasi	Cellförändring, ofta förstadium till cancer
Effectiveness	Uppnådda effekter i klinisk praxis
Efficacy	Uppnådda effekter vid optimala förutsättningar t ex kliniska prövningar
Ekvipotent	Lika stark
ELISA-test	Immunkemisk analysmetod med hög känslighet att mäta koncentrationer av t ex proteiner kroppsvätskor (enzyme-linked immuno-sorbent assay)
Empirisk	Erfarenhetsmässigt (kunskap förvärvad genom egen erfarenhet)

Endoskopi	Metod att med rörformigt, ofta böjligt kikarinstrument via naturliga kroppsöppningar undersöka inre organ t ex magsäck och tjocktarm
Endoskopisk diagnostik	Diagnos som ställs på basen av endoskopifynd
End-point	Utvärderingsparameter
Epigastriet	Övre maggropen
Eradikering	Utrotning (eliminering) av <i>H. pylori</i>
Erosion	Ytlig sårbildning
Esofagit	Inflammation i matstrupen (esofagus)
Esofagogastroskopi	Undersökning av matstrupens och magsäckens insida med böjligt instrument, gastroskop
Esofagus	Matstrupe
Etiologi	Sjukdomsorsak
Extern validitet	Hur representativt ett urval av försökspersoner i en studie är för gruppen patienter med det tillstånd man vill finna t ex en behandling för
Falskt positivt test	Positivt test för att sjukdom föreligger trots att patienten inte har sjukdomen
Falskt negativt test	Negativt test tydande på att sjukdom inte föreligger trots att patienten har sjukdomen
Farmaka	Läkemedel
Farmakokinetik	Läkemedels omsättning i kroppen

Frekvens	Hur ofta något förekommer
Fundoplikation	Operationsmetod vid vilken man viker övre delen av magsäcken runt nedre delen av matstrupen för att förhindra reflux
Funnel plot	Effektutfall från inkluderade studier i en metaanalys ”plottas” för att upptäcka bias i publicering
Gastrin	Hormon som bildas av g-celler i magslemhinnan som stimulerar de syraproducerande cellerna i magslemhinnan att utsöndra saltsyra
Gastrit	Inflammation i magsäckens slemhinna
Gastroesofageal reflux	Återflöde av innehållet i magsäcken till matstrupen
Gastroskopi	Kikarundersökning av magsäckens insida med böjligt instrument, gastroskop
Gen	Arvsanlag på kromosom
Genetisk	Ärftlig
GERD	Gastroesofageal refluxsjukdom, återflöde av magsäcksinnehåll till matstrupen. (Allmänt accepterad och använd förkortning av den engelska termen Gastroesophageal reflux disease)
H2RA	Histamin-2-receptorantagonister (syrahämmande medicin)
Halveringstid	Den tid det tar tills koncentrationen av ett ämne i blodet minskat till hälften. Används bl a för att beräkna hur ofta ett läkemedel bör intas

Helicobacter pylori	Spiralformad bakterie som finns bl a i magsäckens slemhinna hos människor. Kan ge upphov till bl a magsår eller magsäckscancer
Hiatus hernia	Diafragmabråck
Histologi	Läran om biologisk vävnads uppbyggnad, ofta studerad med mikroskop
Histopatologi	Läran om sjuklig biologisk vävnads uppbyggnad
HTA	Health Technology Assessment, utvärdering av medicinska metoder
Hyperkromatism	En ökning av mängden kromatin i cellkärnan i samband med en patologisk process
Immunoblot	Immunologisk metod att på ett medium t ex filterpapper följa vissa substanser
Incidens	Antal nyinsjuknade under en viss tidsperiod, exempelvis ett år
Inhiberad	Hämmad, exempelvis effekt av ett läkemedel
Intention-to-treat (ITT)	Innebär att behandlingsresultaten hänför sig till de patienter som ingick vid studiens start oberoende av om de varit föremål för intervention eller inte
Intermittent	Av och till, ej ständigt
Intern validitet	Mäter försöket det man avser att mäta
Intestinal metaplasi	Omvandlad slemhinna i matstrupe eller magsäck som vid mikroskopisk undersökning innehåller en speciell celltyp, så kallade bägarceller

Invasiv	Inträngande; undersökning av kroppsfunktion genom införande av instrument i kroppen
Inverst	Omvänt
Kaukasisk	Tillhörig den vita folkgruppen
Kausal, kausalitet	Avser orsakssamband
Kohort	Grupp av individer
Kohortstudie	Studie där en grupp av samma individer följs över en tidsperiod
Kontraktionsamplitud	Storleken på det tryck som genereras i mag–tarmkanalen i samband med muskelsammandragning
Kromatin	Färgbart nätverk i cellkärnan som huvudsakligen består av DNA
LOH	”Loss of heterozygosity”. Förlust av heterozygotitet
Los Angeles-grad A–D	Klassifikationssystem för gradering av esofagit
Malign	Elakartad
Markov-modell	Modell för att beräkna nytta och kostnader av t ex läkemedelsbehandling där tidsaspekten är viktig och risk föreligger att olika ohälsotillstånd inträffar
Metaanalys	Metod att öka bedömningsunderlagets storlek genom att sammanväga resultat från olika studier
Metaplasi	Omvandling av celler i ett organ till en celltyp som inte är normal för detta organ

Monoklonala antikroppar	Identiska antikroppar från samma ursprungscell riktade mot ett och samma antigen
Morfologi	Anatomiska, framför allt histologiska, fynd
Motilitet	Mag-tarmkanalens förmåga att koordinerat föra fram och blanda föda genom muskelsammandragningar
Naturalförlopp	En sjukdoms naturliga förlopp om den inte behandlas
Negering	Av ordet negera = förneka, bestrida
Nested	Statistisk bearbetning som beteckning på urval inom urval dvs urval i flera steg (hierarkisk subgruppering)
NHS	National Health Services, motsvarighet till Socialstyrelsen
Nodulär	Vävnadsförändring med rundad oregelbunden form
NSAID	Antiinflammatoriska icke-steroida läkemedel (är inte av kortisontyp)
Number Needed to Treat (NNT)	Anger antal individer som behöver behandlas för att hindra att en patient ska bli drabbad
Oddsquot	Anger kvoten av två odds. Motsvarar relativ risk om risken är låg
Opportunistisk	Begrepp bl a i samband med screening. Innebär att undersökning med exempelvis blodprov företas i samband med läkarbesök för annan åkomma
PAD	Patologisk-anatomisk diagnos

Patogenes	Hur en sjukdom uppstår och utvecklas
PCR	Polymerase Chain Reaction, metod att enzymiskt kraftigt mångfaldiga mängden av ett visst ämne, t ex DNA
Peptiskt ulcus	Samlingsbegrepp för sår i magsäcken och tolvfingertarmen
Peristaltik	Koordinerade sammandragningar i tarmväggen som leder till att tarminnehållet förflyttas
pH	Mått på en lösningens surhetsgrad
Placebo	Kontrollbehandling utan biologiskt verksamt innehåll
Postprandial	Efter måltid
Prediktivt värde	Anger, vid positivt testresultat, sannolikheten för att den undersökte patienten verkligen är sjuk (positivt prediktivt värde)
Prevalens	Antal sjuka vid en viss tidpunkt
Primärisolat	Odlad bakterie direkt från patientprov
Profylax	Förebyggande behandling
Prokinetika	Motorikstimulerande (muskelstimulerande) läkemedel
Prospektiv	Framåtblickande
Protonpumps-hämmare	Förkortas PPI, medel mot bildandet av magsyra

Publikationsbias	Studier som uppvisar positiva resultat publiceras mer frekvent, lättare och/eller snabbare än studier med negativa resultat
Randomisering	Metod att slumpmässigt fördela personer i en studie så att fördelningen inte kan påverkas av behandlare eller studieperson
RCT	Randomiserad kontrollerad undersökning, utförd enligt ovan
Recidiv	Återfall
Relativ risk	Förhållandet mellan risken för sjukdom bland personer med respektive utan exposition för en viss riskfaktor
Relaxerar	Slappnar av
Residualeffekt	Kvarstående effekt. Exempelvis efter att läkemedlet utsatts
Resistens	Motståndskraft, t ex mot antibiotika
Retrospektiv	Tillbakablickande
Riskfaktor	Faktor som är förenad med ökad risk att insjukna i en viss sjukdom
Riskstratifiering	Bedömning och sammanvägning av en patients olika riskfaktorer till en sannolikhetsbedömning av risken för en viss händelse
Savary-Miller grad I–IV	Äldre klassifikationssystem för gradering av esofagit

Screening	Undersökning av en befolkning eller grupp för att hitta en viss sjukdom eller riskfaktor
Second line-terapi	Behandling en andra gång mot t ex <i>H. pylori</i> när första behandlingsomgången har misslyckats
Sensitivitet	Användes bl a avseende värdering av diagnostik eller laboratorieprov och anger andelen av sjuka individer som har ett onormalt undersökningsresultat (procent sjuka där testet anger sjukdom)
Sensitivitetsanalys	Känslighetsanalys vid ekonomiska kalkyler. Anger i vad mån modellberäkningen påverkas av olika värden på modellens variabler
Serologi	Serumdiagnostik, påvisande av specifika antikroppar, talande för genomgången eller pågående infektion, i blodserum
Sfinkter	Muskelgrupp som sluter en öppning i ett organ (t ex nedre matstrupssfinktern)
Signifikant	Statistisk term som anger den matematiska säkerheten i att en påvisad skillnad ska vara ”äkta” och inte ett resultat av slumpen
Skivepitel	Matstrupens normala slemhinna
Specificitet	Användes bl a avseende värdering av diagnostik eller laboratorietest och anger hur stor andel av friska individer som har ett normalt undersökningsresultat (procent friska där testet anger att individen är frisk)
Step-down-medicinering	Man börjar t ex med läkemedel som ger högre grad av syrahämning för att sedan minska till för patienten lägsta acceptabla nivå

Step-up-medicinering	Man börjar behandla med läkemedel med svagare grad av t ex syrahämning och ökar efterhand vid behov
Striktur	Förträngning i mag-tarmkanalen
Surveillance	Återkommande undersökningar av personer med ett visst tillstånd i avsikt att tidigt finna sjukdomsutveckling, t ex förstadier till cancer
Test-and-scope	Handläggningsstrategi av patienter med dyspepsi – om test på <i>H. pylori</i> visar förekomst av bakterien genomförs gastroskopi innan läkemedelsbehandling mot bakterien sätts in i avsikt att hitta t ex magsår
Test-and-treat	Handläggningsstrategi av patienter med dyspepsi – om test (undersökning) visar förekomst av <i>H. pylori</i> , behandlas patienten med läkemedel mot bakterien utan undersökning med gastroskopi
Ulceration	Sår- eller sårbildning i t ex magsäcken som kan ha både godartad och elakartad orsak
Ulcus	Godartat sår i magsäck eller tolvfingertarm som uttryck för magsårsjukdom
Ulcus duodeni	Magsårsjukdom som yttrar sig som ulcus (sår) i tolvfingertarmen
Ulcus ventrikuli	Magsårsjukdom som yttrar sig som ulcus (sår) i magsäcken
Urea	Urinämne
Utility	Nytta, vanligtvis avseende patientens livskvalitet

Validitet	Tillförlitlighet hos ett mätprov, dvs om man verkligen mäter vad som avses att mätas
Ventrikelsår	Ulcus (godartat sår) i magsäcken
Virulens	En bakteries eller virus sjukdomsalstrande förmåga
Virulent	Sjukdomsalstrande, t ex bakterie
Z-linje	Övergången mellan matstrupens skivepitel till magsäckens cylinderepitel

11. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv

Projektgrupp

Medlemmarna i gruppen representerar olika infallsvinklar på kunskapsområdet och gruppen har bestått av följande personer:

Christer Staël von Holstein (ordförande)

Docent, Kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund

Lars Agréus

Docent, Centrum för Allmänmedicin, Karolinska Institutet, Stockholm

Lars Engstrand

Professor, Smittskyddsinstitutet, Solna

Folke Johnsson

Docent, Kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset Lund

Greger Lindberg

Docent, Gastrocentrum Medicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

Lars Lööf

Professor, Centrum för klinisk forskning, Centrallasarettet Västerås

Anders Norlund (projektledare)

Universitetslektor, SBU, Stockholm

Olof Nyrén

Professor, Institutet för medicinsk Epidemiologi, Karolinska Institutet, Stockholm

Bodil Ohlsson

Docent, Sektionen för gastroenterologi, Medicinska kliniken,
Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Henrik Sjövall

Professor, Institutionen för medicin, Sahlgrenska Akademin, Göteborg

Anneth Syversson

Projektassistent, SBU, Stockholm

Stefan Öberg

Docent, Kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund

Adjungerad för metaanalyser

Bengt Brorsson

Docent, SBU, Stockholm

Externa granskare

Åke Danielsson

Professor, Medicinska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Ingvar Krakau

Docent, Universitetslektor, Medicinska kliniken, Karolinska
Universitetssjukhuset, Solna

Lars-Åke Levin

Docent, CMT, Linköpings universitet

Lars Lundell

Professor, Gastrocentrum Kirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset,
Huddinge

Hanna Sandberg-Gertzén

Docent, Medicinska kliniken, Regionsjukhuset, Örebro

Kristina Sjölund

Docent, Medicinska kliniken, Trelleborgs lasarett

Bindningar och jäv

SBU kräver att alla som deltar i projektgrupper lämnar skriftliga deklARATIONER avseende potentiella bindningar eller jäv. Sådana intressekonflikter kan föreligga om medlem i gruppen får ekonomisk ersättning från part som kan ha intresse i de frågor gruppen studerar. Gruppens ordförande och SBU tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle kunna försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget och ger vid behov förslag till åtgärder. Inom projektgruppen har följande medlemmar deklarerat någon form av arvoderade samband med läkemedelsindustrin eller liknande:

Christer Staël von Holstein (ordförande)

Konsultuppdrag i form av föreläsningar vid sammankomster anordnade av AstraZeneca AB, Meda AB, Novartis AB, Nutricia AB, Nycomed AB, Olympus AB, Pfizer och Whyet AB. Forskningsprojekt: Med finansiering från AstraZeneca. Kursledare för kurs om operativ endoskopi sponsrad av Boston Scientific Sverige AB, Olympus AB, Kungshusen Medicinska AB, Baxter Medical AB.

Lars Agréus

Konsultuppdrag: Pfizer – råd efter studie. Forskningsprojekt: Med finansiering av AstraZeneca. Medverkat i hearing och föredragit egna forskningsresultat för AstraZeneca. Rådgivare för internationell grupp "Global Definition of GERD" med "unrestricted grants" från AstraZeneca.

Lars Engstrand

Forskningsprojekt: Med finansiering av AstraZeneca.

Folke Johnsson

Styrelsemedlem: Svensk Förening för Övre Abdominell Kirurgi. Konsultuppdrag: Terapigrupp Gastroenterologi, Region Skåne. Forskningsuppdrag: Med finansiering av AstraZeneca. Föreläsare kursen "Gastroenterologi i Fokus" arrangerad av AstraZeneca. Deltagare i en internationell konsensuskonferens om definitionen av GERD sponsrad av AstraZeneca.

Greger Lindberg

Aktiepost: AstraZeneca. Forskningsprojekt: Med finansiering av Novartis, Pfizer, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, alla administrerade genom SLL/KI.

Lars Lööf

Forskningsprojekt: Index (KI) Fas I-studie IBD antisens. Vetenskaplig rådgivare: Fass medicinska expertgrupp. Arrangerat årlig IPULS-kurs i mag-tarmsjukdomar. Kursen är avgiftsbelagd men sponsras även av AstraZeneca. Har tidigare föreläst vid regionala utbildningsmöten i gastroenterologi med olika företag som sponsorer (AstraZeneca, Nycomed, Meda).

Olof Nyrén

Forskningsprojekt: Med finansiering av AstraZeneca.

Bodil Ohlsson

Konsultuppdrag: Föreläsning om förstoppning, Boehringer Ingelheim. Kongressavgift betald av AstraZeneca. Föreläste två gånger under 2006 om IBS för AstraZeneca.

Henrik Sjövall

Forskningsanslag från AstraZeneca (ramavtal och kontrakt med Göteborgs Universitet). Föreläsning för AstraZeneca (fakturerad via universitetet).

Stefan Öberg

Forskningsprojekt: Med finansiering från AstraZeneca, Medtronic Synetics AB. Föredrag åt AstraZeneca. Föreläsningssupplett åt Wyeth samt AstraZeneca.

Externa granskare

Åke Danielsson

Inga bindningar och jäv.

Ingvar Krakau

Föredragshållare, samt ordförande i Stipendiekommitté AstraZeneca.

Lars-Åke Levin

Utbildningsuppdrag: AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme AB, Pfizer, Amgen, GlaxoSmithKline. Kliniska prövningar: AstraZeneca, Johnson & Johnson.

Lars Lundell

Inga bindningar och jäv.

Hanna Sandberg-Gertzén

Inga bindningar och jäv.

Kristina Sjölund

En mindre aktiepost i AstraZeneca.

Bilaga 1 Enkäter från SBU

Enkät till endoskopienheter

Frågor till endoskopienheter avseende omfattning av verksamhet för vuxna patienter (Del I, frågorna 1–5) samt för handläggning av patienter med Barretts esofagus (Del II, frågorna 6–11).

Enhetens namn och adress:

.....

Uppgiftslämnare:Telefon:

DEL I. Omfattning av verksamheten för vuxna patienter

1. Vilket av följande alternativ beskriver bäst endoskopimottagningen?

- Endoskopimottagning med privatpraktiserande endoskopister
- Endoskopimottagning på vårdcentral
- Endoskopimottagning på länsdelssjukhus
- Endoskopimottagning på länsjukhus
- Endoskopimottagning på regionsjukhus
- Annan enhet, vilken?

2. Hur många esofagogastroduodenoskopier gjordes vid enheten år 2005?

Totalt antal

Varav för sluten vård

Varav nybesök

3. Vilken kategori läkare (inklusive ST) medverkar i endoskopiverksamheten avseende esofagogastroduodenoskopier? Markera med antal:

A. Kirurger

B. Medicinska gastroenterologer

C. Primärvårdsläkare

D. Radiologer

E. Övrig, vilken specialitet

F. Annan yrkeskategori, vilken

4. Har ni ett datoriserat system som medger uttag av information om resultat från endoskopiska undersökningar?

Ja Nej

Om Ja, kan följande data extraheras?

Remissens frågeställning

Ja Nej

Resultatet dvs diagnosen efter den endoskopiska undersökningen?

Ja Nej

5. Hur många remisser kom 2005 från:

- A. Primärvården
- B. Privat eller Företagsläkare
- C. Sjukhusets öppenvårdsmottagning
- D. Sjukhusets slutenvård
- E. Akutmottagning
- F. Egna kontrollpatienter
- G. Andra, vilka?

DEL II. Handläggning av patienter med Barretts esofagus

6. Vad krävs för att ställa diagnosen Barretts esofagus vid er enhet?

.....
.....
.....

7. Hur många endoskopier gjordes vid er enhet under 2005 i syfte att kontrollera individer med konstaterad Barretts esofagus?

8 a. Finns vid enheten ett vårdprogram för endoskopiska kontroller av patienter med Barretts esofagus i avsikt att finna cancer eller dysplasi?

Ja Nej

8 b. Om Nej på fråga 8 a: Finns en enhetlig policy för endoskopiska kontroller av patienter med Barretts esofagus i avsikt att finna cancer eller dysplasi?

Ja Nej

8 c. Om vårdprogram finns, vem har utformat detta program?

.....
.....
.....

9. Om ett vårdprogram eller gemensam policy för handläggning föreligger, vari består detta? (Om kopia av vårdprogram kan bifogas svaret är vi mycket tacksamma!)

- Inga endoskopiska kontroller av individer med Barretts esofagus
- Alla individer med Barretts esofagus kontrolleras
- Endast fall som vid behov kan genomgå öppen esofagus kirurgi kontrolleras
- Endast selekterade fall kontrolleras, i så fall vilka?
.....
.....

10 a. Om endoskopiska kontroller av individer med Barretts esofagus utförs, kombineras dessa enligt era rutiner i normalfallet alltid med biopsier?

- Ja Nej

10 b. Om biopsier tas från Barrett-slemhinnan. På vilket sätt görs detta?

- Biopsier endast från makroskopiskt avvikande områden
- Enstaka biopsier slumpmässigt inom hela slemhinnan samt från makroskopiskt avvikande områden
- Regelmässigt tagna kvadrant biopsier från hela Barrett-slemhinnan, samt från makroskopiskt avvikande områden

11 a. Om endoskopiska kontroller av individer med Barretts esofagus utförs, vad bestämmer intervallet mellan de endoskopiska kontrollerna?

- Alla kontrolleras med samma intervall utan hänsyn till histologiska fynd. Vilket intervall?
- Enligt kontrollprogram med på förhand fastlagda intervall baserat på förekomst och grad av dysplasi
- Kontrollerna individualiseras baserat på dysplasi grad, det finns dock inget gemensamt kontrollprogram med fastlagda intervall

11 b. Om biopsier tas, med vilket intervall mellan de endoskopiska undersökningarna kontrolleras individer?

utan histologiska tecken på dysplasi?

- | | | |
|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1/2 år | <input type="checkbox"/> 3 år | <input type="checkbox"/> mer än 5 år |
| <input type="checkbox"/> 1 år | <input type="checkbox"/> 4 år | |
| <input type="checkbox"/> 2 år | <input type="checkbox"/> 5 år | |

med histologiska tecken på lågradig dysplasi?

- | | | |
|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1/2 år | <input type="checkbox"/> 3 år | <input type="checkbox"/> mer än 5 år |
| <input type="checkbox"/> 1 år | <input type="checkbox"/> 4 år | |
| <input type="checkbox"/> 2 år | <input type="checkbox"/> 5 år | |

med histologiska tecken på höggradig dysplasi?

- | | | |
|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1/2 år | <input type="checkbox"/> 3 år | <input type="checkbox"/> mer än 5 år |
| <input type="checkbox"/> 1 år | <input type="checkbox"/> 4 år | |
| <input type="checkbox"/> 2 år | <input type="checkbox"/> 5 år | |

Annat, vilket?

Tack för hjälpen!

**Vänligen skicka infylld enkät i bifogat svarskuvert till SBU
senast 22 maj 2006.**

Enkät till specialister i allmänmedicin

Frågor till specialister i allmänmedicin avseende handläggning av patienter med diffusa besvär i övre delen av buken.

1. Hur handlägger du denne patient om han söker för första gången?

En 40-årig man söker till din mottagning för diffusa magbesvär. Han röker ej, missbrukar ej alkohol och har inga psykosociala problem. Han klagar över diffusa smärtor i övre delen av buken som kommit av och till under de senaste åren men nu sista veckorna blivit lite värre och mer ihållande. Han känner sig ibland illamående och ibland även uppkörd efter maten. Han har inga sväljningsbesvär och har inte märkt att någon särskild mat lindrar eller förvärrar smärtorna. Uppger inga nattliga besvär och inte heller några sura uppstötningar. Avföringsvanorna är oförändrade, och han har inte märkt någon svart avföring. Han har inte gått ner i vikt och i status noteras inget anmärkningsvärt.

Markera ditt svar med ett kryss för tillämpligt alternativ.

- A. Skriver ut en "magmedicin" och råd att återkomma om
inte bättre?
- B. Bestämmer dig för att inleda en utredning?
- C. Skriver ut en "magmedicin" och planerar in ett återbesök?
- D. Lugnande besked och upplysningar. Råd att återkomma
om inte bättre?

2. Om du väljer att skriva ut "magmedicin" vid första besöket, vad väljer du då?

- A. Antacida
- B. H2Blockare
- C. Protonpumpshämmare
- D. Annat? V g ange vad

3. Om du remitterar denne patient till gastroskopi där du är verksam, hur lång väntetid räknar du med innan undersökningen blir utförd?

- A. Mindre än en vecka
- B. En vecka – en månad
- C. Mer än en månad
- D. Mer än 3 månader

4. Använder du *Helicobacter pylori*-test (hos patienter under 45 år med dyspepsi) för att ”sälla” fram de med positivt test till en gastroskopi (så kallad test-and-scope-strategi)?
- A. Aldrig
 - B. Någon gång
 - C. Ofta
 - D. Regelmässigt
5. Använder du *Helicobacter pylori*-test (hos patienter under 45 år med dyspepsi) för att vid påvisad *Helicobacter pylori*-infektion ge eradikeringsbehandling direkt utan föregående gastroskopi av patienten (så kallad test-and-treat- strategi)?
- A. Aldrig
 - B. Någon gång
 - C. Ofta
 - D. Regelmässigt
6. När du vill göra ett test för att påvisa *Helicobacter pylori* hos dina patienter vilket test använder du?
- A. Helblod/snabbtest
 - B. Serologi
 - C. Faeces-test
 - D. Andningstest
 - E. Använder ej Hp-test

Tack för hjälpen!
Vänligen skicka ifylld enkät i bifogat svarskuvert till SBU
senast 28 april 2006.

Rapporter publicerade av SBU

Gula rapporter

- Dyspepsi och reflux (2007), nr 185
- Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter (2007), nr 183
- Metoder för tidig fosterdiagnostik (2006), nr 182
- Metoder för att främja fysisk aktivitet (2006), nr 181
- Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (uppdatering) (2006), nr 180
- Metoder för behandling av långvarig smärta (2006), nr 177/1+2
- Demenssjukdomar (2006), nr 172
- Riskbedömningar inom psykiatri – kan våld i samhället förutsägas? (2005), nr 175
- Bettavvikelse och tandreglering i ett hälsoperspektiv (2005), nr 176
- Behandling av ångestsyndrom (2005), nr 171/1+2
- Förebyggande åtgärder mot fetma (2004), nr 173
- Måttligt förhöjt blodtryck (2004), två volymer, nr 170/1+2
- Kronisk parodontit – prevention, diagnostik och behandling (2004), nr 169
- Behandling av depressionssjukdomar (2004), tre volymer, nr 166/1+2+3
- Sjukskrivning – orsaker, konsekvenser och praxis (2003), nr 167
- Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling (2003), två volymer, nr 165/1+2
- Hörapparat för vuxna – nytta och kostnader (2003), nr 164
- Strålbehandling vid cancer (2003), två volymer, nr 162/1+2
- Att förebygga karies (2002), nr 161
- Fetma – problem och åtgärder (2002), nr 160
- Behandling med östrogen (2002), nr 159
- Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism (2002), tre volymer, nr 158/1+2+3
- Behandling av alkohol- och narkotikaproblem (2001), två volymer, nr 156/1+2
- Cytostatikabehandling vid cancer/Chemotherapy for cancer (2001), två volymer, nr 155/1+2
- Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (2000), nr 153
- Behandling av astma och KOL (2000), nr 151
- Ont i magen – metoder för diagnos och behandling av dyspepsi (2000), nr 150
- Ont i ryggen, ont i nacken (2000), två volymer, nr 145/1+2
- Behandling av urininkontinens (2000), nr 143
- Avancerad hemsjukvård och hemrehabilitering (1999), nr 146
- Prognostiska metoder vid akut kranskärlssjukdom (1999), nr 142
- Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet (1998), nr 139
- Metoder för rökavvänjning (1998), nr 138
- Reumatiska sjukdomar, Volym 1, Analys av området (1998), nr 136/1

Reumatiska sjukdomar, Volym 2, Litteraturgranskning (1998), nr 136/2
Att förebygga sjukdom – med antioxidanter, Volym 1 (1997), nr 135/1
Antioxidanter, Cancersjukdomar (1997), två volymer, nr 135/2:1+2:2
Att förebygga sjukdom i hjärta och kärl (1997), nr 134
Behandling med neuroleptika (1997), två volymer, nr 133/1+2
Behandling med östrogen (1996), nr 131
Strålbehandling vid cancer, Volym 1 (1996), nr 129/1
Strålbehandling vid cancer, Volym 2, Litteraturgranskning (1996), 129/2
Mätning av bentäthet (1995), nr 127
Massundersökning för prostatacancer (1995), nr 126
Trafikolycksfall (1994), nr 122
Måttligt förhöjt blodtryck (1994), nr 121
Gendiagnostik med PCR (1993), nr 118
Retinopati vid diabetes – värdet av tidig upptäckt (1993), nr 117
Slaganfall (1992), nr 116
Magnetisk resonanstomografi (1992), nr 114
Epilepsikirurgi (1991), nr 110
Benmärgstransplantation (1991), nr 109
Ont i ryggen – orsaker, diagnostik och behandling (1991), nr 108
Gastroskopi – vid utredning av ont i magen (1990), nr 104
Ont i ryggen – ett samhällsproblem (1989), nr 107
Stötvågsbehandling av njursten och gallsten (1989), nr 106
Kärlkirurgi vid åderförkalkning i benen (1989), nr 105
Preoperativa rutiner (1989), nr 101

Vita rapporter

Behandling med vitamin D och kalcium (2006), nr 178
Volym och kvalitet (2005), nr 179
ADHD hos flickor (2005), nr 174
Evidensbaserad äldrevård (2003), nr 163
Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157
Placebo (2000), Ges ut av Liber, nr 154
Behov av utvärdering i tandvården (2000), nr 152
Sveriges ekonomi och sjukvårdens III, Konferensrapport (2000), nr 149
Alert – Nya medicinska metoder (2000), nr 148
Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF) (2000), nr 147
Patient–läkarrelationen (1999), Ges ut av Natur och Kultur, nr 144
Evidensbaserad omvårdnad: Behandling av patienter med schizofreni (1999), nr 4
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med depressionssjukdomar (1999), nr 3
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med måttligt förhöjt blodtryck (1998), nr 2
Evidensbaserad omvårdnad: Strålbehandling av patienter med cancer (1998), nr 1
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med ländryggsbesvär (1999), nr 102
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr 101
Smärtor i bröstet: Operation, ballongvidgning, medicinsk behandling (1998), nr 140

Sveriges ekonomi och sjukvårdens II, Konferensrapport (1998), nr 137
Längre liv och bättre hälsa – en rapport om prevention (1997), nr 132
Sveriges ekonomi och sjukvårdens I, Konferensrapport (1995), nr 128
Den medicinska utvecklingen i Sverige 1960–1992 (1995), nr 124
Behov av utvärdering inom sjuksköterskans arbetsområde (1994), nr 123
Behov av utvärdering i psykiatri (1992), nr 112

SBU Alert-rapporter 2003–2007

Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT) vid kronisk hjärtsvikt (2007), ALERT 082
Nya immunmodulerande läkemedel vid måttlig till svår psoriasis (2006), ALERT 081
Implanterbar defibrillator (2006), ALERT 080
Natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt (2006), ALERT 079
ST-analys i kombination med CTG (STAN) för fosterövervakning under förlossning (2006), ALERT 078
Individanpassad vård av underburna barn – NIDCAP (2006), ALERT 077
Sänkning av kroppstemperaturen efter hävt hjärtstopp (2006), ALERT 076
Bilaterala cochleaimplantat (CI) hos barn (2006), ALERT 075
Dialektisk beteendeterapi (DBT) vid borderline personlighetsstörning (2006), ALERT 074
Nedkyllning av hårbotten för att förhindra håravfall i samband med cytotostatikabehandling (2005), ALERT 073
Regelbundet byte av perifer venkateter (PVK) för att förebygga tromboflebit (2005), ALERT 072
Manuellt lymfdränage som tilläggsbehandling vid armlymfödem efter bröstcancer (2005), ALERT 071
Aromatshämmande läkemedel vid bröstcancer (2005), ALERT 070
Kateterburen ablationsbehandling vid förmaksflimmer (2005), ALERT 069
Datortomografi av tjocktarmen (CT-kolografi) (2004), ALERT 067
Fondaparinux (Arixtra[®]) – blodproppsförebyggande läkemedel efter ortopediska operationer (2004), ALERT 066
Läkemedelsavgivande stentar i hjärtats kransartärer (2004), ALERT 065
Allmän hörselscreening av nyfödda (2004), ALERT 064
QF-PCR för bestämning av kromosomavvikelser hos foster (2004), ALERT 059
Tidig belastning av tandimplantat (2004), ALERT 056
”Dialys” vid akut leversvikt (2004), ALERT 024
Gastric pacing (magsäcksstimulering) vid behandling av fetma (2004), ALERT 063
Screening för bukaortaaneurysm (2003), ALERT 062
Drotrecogin alfa (Xigris[®]) vid svår sepsis (2003), ALERT 060
Transplantation av odlad hud (Apligraf[®]) vid venösa bensår (2003), ALERT 058
Imatinib (Glivec[®]) vid kronisk myeloisk leukemi (KML) (2003), ALERT 057
Cox-2-hämmande läkemedel (coxiber) (2003), ALERT 055
Tumörvaccinering (2003), ALERT 054
Lungcancerscreening med datortomografi (2003), ALERT 053
Tillväxthormon vid idiopatisk kortvuxenhet hos barn (2003), ALERT 045

Celltransplantation vid Parkinsons sjukdom (2003), ALERT 041
Infliximab (Remicade®) vid behandling av Crohns sjukdom (2003), ALERT 032
Akupunktur efter stroke (2003), ALERT 021
TUNA – värmebehandling med nål vid prostataförstoring (2003), ALERT 017
Genterapi (2003), ALERT 015
Titthålskirurgi vid koloncancer (2003), ALERT 004
Trombolys med plasminogenaktivator (rtPA) vid stroke (2003), ALERT 001

Tidigare Alert-rapporter finns i pdf-format på www.sbu.se/alert

Engelska rapporter

Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (2007), no 184E
Interventions to Prevent Obesity (2005), no 173E
Moderately Elevated Blood Pressure (2004), Volume 2, no 170/2
Sickness absence – Causes, Consequences, and Physicians' Sickness Certification practice, Scandinavian Journal of Public Health, Suppl 63 (2004), no 167/suppl
Radiotherapy for Cancer (2003), Volume 2, no 162/2
Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E
Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E
Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E
Chemotherapy for Cancer (2001), Volume 2, no 155/2
CABG/PTCA or Medical Therapy in Anginal Pain (1998), no 141E
Bone Density Measurement, Journal of Internal Medicine, Volume 241
Suppl 739 (1997), 127/suppl
Critical Issues in Radiotherapy (1996), no 130E
Radiotherapy for Cancer, Volume 1, Acta Oncologica, Suppl 6 (1996), 129/1/suppl
Radiotherapy for Cancer, Volume 2, Acta Oncologica, Suppl 7 (1996), 129/2/suppl
Mass Screening for Prostate Cancer, International Journal of Cancer, Suppl 9 (1996), 126/suppl
Hysterectomy – Ratings of Appropriateness... (1995), no 125E
Moderately Elevated Blood Pressure, Journal of Internal Medicine, Volume 238
Suppl 737 (1995), 121/suppl
CABG and PTCA. A Literature Review and Ratings... (1994), no 120E
Literature Searching and Evidence Interpretation (1993), no 119E
Stroke (1992), no 116E
The Role of PTCA (1992), no 115E
The Problem of Back Pain – Conference Report (1989), no 107E
Preoperative Routines (1989), no 101E