

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger}} \times \text{pris} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

Behandling af dyspepsi – specielt i primærsektoren

Af Dorte Ejg Jarbøl*

Dyspepsi omfatter en gruppe af symptomer, som antages at stamme fra den øvre mave-tarmkanal. Hovedsymptomet er episodisk eller konstant smerte eller ubehag i epigastriet med varierende ledsagesymptomer som kvalme, opkast, sure opstød og halsbrand, oppustethed og tidlig mæthed. Definitionen af dyspepsi er – trods flere forsøg på at opnå konsensus – ikke præcis og entydig. De største forskelle imellem definitionerne er, om refluxsymptomer (sure opstød og halsbrand) inkluderes, og der er de senere år fokuseret stærkt på at adskille patienter med dominerende refluxsymptomer fra patienter med dyspepsi. Imidlertid er denne skelnen mellem dyspepsi og refluxsygdom fortsat kontroversiel, idet der i klinisk praksis er et stort symptomoverlap.

En række veldefinerede tilstande og sygdomme kan være årsag til dyspepsi. De væsentligste er *ulcussygdom*, *refluksoesophagitis* og *cancer ventriculi*. Undersøgelser baseret på gastroskopi har imidlertid vist, at det højst er 40% af patienterne, der har en påviselig organisk årsag til deres gener. Nogle patienter med normal gastroskopi vil have dominerende refluxsymptomer og har dermed definitivt gastroskopi-negativ refluxsygdom (ENRD). Omkring halvdelen af patienterne har efter gastroskopi fort-

sat dyspepsi af *ukendt årsag* og har per definition funktionel dyspepsi. Diagnosen funktionel dyspepsi inkluderer også patienter med *Helicobacter pylori* gastritis uden ulcus, gastroduodenale motilitetsforstyrrelser eller viscerel hypersensitivitet.

Faktorer af betydning for valg af udrednings- og behandlingsstrategi

Inden valg af udrednings- og behandlingsstrategi er der en række faktorer, der skal afklares. Mange patienter med dyspepsi har selv forsøgt behandling med håndkøbsmedicin og har gjort sig erfaringer med dette. En del patienter vil tidligere være undersøgt med gastroskopi, og det er her væsentligt at tage udgangspunkt i resultatet af gastroskopen. Revision af medicinlisten inklusiv håndkøbsmedicin skal altid indgå i den primære kontakt. NSAID og acetylsalicylsyre (ASA) seponeres om muligt. Ved behov for ASA opretholdes denne i lavest muligt dosis.

I håndteringen af dyspepsipatienterne skelnes imellem, om patienterne

i forvejen er undersøgt med gastroskopi. Ikke-undersøgt dyspepsi referer til patienter med nye eller tilbagevendende dyspeptiske symptomer, hvor der endnu ikke er foretaget nogen udredning, og må ikke forveksles med funktionel dyspepsi.

Hvilken betydning har alarm-symptomer og patientens alder?

Der er stigende fokus på, at alder i sig selv ikke per automatik skal udløse gastroskopi, men at alder >50 år og nyopståede eller vedvarende, uforklarlige symptomer bør afstedkomme henvisning til gastroskopi. Der er enighed om, at et eller flere alarm-symptomer altid bør foranledige gastroskopi (Tabel 1).

Forskellige strategier til udredning og behandling af *ikke-undersøgt dyspepsi* i almen praksis er foreslået og inkluderer:

- Se an uden diagnostik eller behandling.
- Noninvasiv test for *Helicobacter pylori* (Hp) efterfulgt af eradikationsskur til Hp-positive patienter.
- Empirisk behandling med syrehæmmende medicin.
- Primær undersøgelse med gastroskopi.

På baggrund af den foreliggende evidens på området er test for *Helicobacter pylori* – efterfulgt af eradikationsskur til Hp-positive patienter – en

Tabel 1. Alarmsymptomer, der bør foranledige gastroskopi hurtigst muligt

- Synkebesvær / synkesmerter
- Betydende vægttab (fx >3 kg)
- Vedvarende opkastninger
- Tegn på blødning eller anæmi
- Abdominal udfyldning
- Malignitetsmistanke

* Forskningsenheden for Almen Praksis i Odense

sikker og omkostningseffektiv strategi til patienter med ikke-undersøgt dyspepsi uden alarmsymptomer. De øvrige strategier kan i enkelte situationer – med baggrund i den individuelle patient – være mere hensigtsmæssige.

A. Se an uden diagnostik eller behandling

- Kan anvendes ved lette dyspepsier af kort (dage) varighed.

Se an uden diagnostik eller behandling er en mulighed, der bygger på naturhistorien af dyspepsi: svingende symptommodalitet, intensitet og ofte selvlimiterende episoder. Strategien består af information, rådgivning og beroligelse til patienten. Hvor meget denne strategi bruges, ved vi ikke, idet der ikke er undersøgelser, der belyser strategien.

B. Test for *Helicobacter pylori*, efterfulgt af eradikationskur til *Hp*-positive («*Hp*-test-and-treat»)

- En «*Hp*-test-and-treat» strategi er sikker og omkostningseffektiv i udredningen af patienter med ikke-undersøgt dyspepsi i almen praksis.
- Kun patienter med verificeret *Hp*-infektion skal behandles med eradikationskur.
- Bivirkninger er en væsentlig årsag til lav compliance, og det er vigtigt at informere patienten om hyppige bivirkninger ved eradikationskuren. (Se mulige bivirkninger ved de valgte antibiotika og syrehæmmende medicin).
- Ved fortsatte symptomer efter første eradikationskur kontrolleres *Hp* status.
- Ved fortsat positiv test gentages eradikationsbehandling, med alternativt behandlingsregime.
- Reinfektionsraten med *Hp* er <1% per år

Patienter uden alarmsymptomer kan udredes med en non-invasiv *Hp*-test. Strategien bygger på følgende:

- 1) De fleste patienter med ulcus er enten inficeret med *Hp* og/eller har indtaget ulcerogen medicin.

- 2) Risikoen for malign sygdom hos patienter under 50-55 år uden alarmsymptomer er meget lille.
- 3) Eradikationsbehandling af inficerede ulcuspatienter hindrer recidiv.

Studier har vist, at 40-55% af *Hp*-positive patienter, der præsenterer sig med dyspepsi, vil have underliggende ulcussygdom.

Sammenlignet med primær gastroskopi og empirisk syrehæmmende medicin er «*Hp*-test-and-treat» strategien er i flere studier fundet omkostningseffektiv og sikker i udredningen af patienter med ikke-undersøgt dyspepsi i almen praksis.

En ulempe ved «*Hp*-test-and-treat» strategien er, at de fleste patienter, der henvender sig i almen praksis med dyspepsi, har funktionel dyspepsi frem for ulcussygdom, og at denne patientgruppe vil have en beskeden symptomatisk effekt af *Hp*-eradikation. Et Cochrane-review viste en lille symptomatisk effekt af *Hp*-eradikation til patienter med funktionel dyspepsi med en relativ risikoreduktion på 10% i forhold til placebo (95% CI: 6%-14%). Number needed to treat (NNT) var 14 (95% CI: 10 to 25).

Den faldende prævalens af *Hp*-infektionen og faldende andel af *Hp*-positive ulcera giver anledning til spekulationer, om «*Hp*-test-and-treat» strategien fremover vil være en omkostningseffektiv strategi. Teoretiske studier peger på, at hvis prævalensen af *Hp* falder til under 20%, vil en strategi med primær empirisk syrehæmmende medicin dominere «*Hp*-test-and-treat» strategien.

Hvilken test kan anvendes?

Noninvasiv *Hp*-test anbefales, enten ¹³C-urea breath-test (pusteprobe) eller fæces antigen test. Undersøgelse for antistoffer i blodet har betydelig ringere specificitet og sensitivitet. Da der er betydelige regionale forskelle med hensyn til tilgængeligheden af de forskellige tests, må dette undersøges lokalt. Testen bør ikke udføres før mindst 4 uger efter systemisk antibiotikabehandling eller 2 uger efter sidste dosis PPI pga. risiko for falsk negativ testresultat.

Tabel 2. *Helicobacter pylori* eradikationsbehandling.

PPI. Vælg billigste PPI ud fra oversigt over ækvieffektive doser	20-40 mg × 2
Amoxicillin	1 g × 2
Metronidazol eller clarithromycin	500 mg × 2

Behandling

Eradikationsbehandling i form af en kombination af et ulcusmiddel og to antibiotika i 7 dage er nødvendig for at opnå en høj sandsynlighed for eradikation af *Hp*-infektionen (se tabel 2).

Hvordan skal *Helicobacter pylori* negative patienter behandles?

- Yngre patienter uden alarmsymptomer og med negativ *Hp*-test har med stor sandsynlighed funktionel dyspepsi.
- En grundig information af patienten om tilstandens godartede natur kan være den bedste behandling af funktionel dyspepsi.
- Medikamentel behandling med syrehæmmende medicin kan forsøges ved refluks symptomer.

Empirisk behandling med syrehæmmende medicin

- Ved negativ *Hp*-test og refluks symptomer kan 2-4 ugers behandling med protonpump hæmmer (PPI) forsøges.
- Ved effekt af PPI følges en »step down« strategi, idet der tilstræbes lavest mulig dosis af det mindst potente lægemiddel, som kan kontrollere patientens symptomer.

På trods af at syrehæmmende medicin (PPI og H₂-receptorantagonister (H₂RA)) ikke er registreret til dyspepsi, er empirisk behandling med syrehæmmende medicin hyppigt anvendt. Flere studier beskriver, at 75-90% af patienterne får en recept på syrehæmmende medicin ved første henvendelse med dyspepsi. Da en del af dyspepsipatienterne intermitterende har refluks symptomer, kan det være nærliggende forsøgsvis at ordinere PPI. Det er foreslået, at symp-

tombehandling efter behov er effektiv og mere økonomisk end kontinuerlig PPI-behandling.

Cochrane metaanalyser har vist et bedre initialt symptomrespons på PPI end på placebo, antacida og H₂RA for uselekterede dyspepsipatienter. Responsraten på H₂RA eller antacida er ca. 40% med en yderligere effekt af PPI på ca. 20%. Studier peger imidlertid på, at langtidseffekten indsnævres og forsvinder over tid.

Sammenlignet med *primær gastroskopi* har empirisk syrehæmmende behandling i Cochrane metaanalyserne ikke vist signifikant bedre effekt på patientsymptomer. Primær gastroskopi resulterede i en absolut reduktion i dyspepsi efter et år på 5% (95% CI -10%-1%), men er i økonomiske studier ikke fundet omkostningseffektiv, primært grundet omkostninger forbundet med gastroskopi.

Hvilken behandling skal jeg vælge?

- Initialt fuld dosis PPI i 2-4 uger
- Der er ikke vist klinisk relevant forskel på de enkelte typer af PPI i ækvipotente doser, og man kan vælge at behandle med det billigste præparat inden for gruppen (Tabel 3)
- Forsøg dosisjustering eller seponering med jævne mellemrum
- Lav aftaler om behandlingsvarighed – og overvej strategi for fornyelse af recept

Primær undersøgelse med gastroskopi

- Rutinemæssig henvisning til gastroskopi af alle patienter med dyspepsi uden alarmsymptomer er ikke nødvendig
- Patienter med alarmsymptomer

skal henvises til gastroskopi eller specialist

- Patienter med alder >50 år og nyopståede eller vedvarende, uforklarlige symptomer bør henvises til gastroskopi
- Gastroskopi eller henvisning til speciallæge kan i øvrigt overvejes i følgende situationer:
 - o Ved manglende effekt af primær behandling
 - o Som »once-in-a-lifetime« gastroskopi til patienter med langvarige gener

Gastroskopi er stadig den diagnostiske »guldstandard« ved dyspepsi, og nogle klinikere argumenterer for, at al behandling af dyspepsi ideelt set skal baseres på en endoskopisk diagnose. Undersøgelser peger endvidere på, at gastroskopi kan give en øget tryghed for såvel læge som patient. Det er imidlertid hverken økonomisk eller praktisk muligt at gastrokopere alle patienter med dyspepsi.

Langtidsbehandling med syrehæmmende medicin

Forbruget af syrehæmmende medicin har de seneste år været stigende i Danmark, både målt i mængde og i kroner. Det samlede antal patienter i behandling er nogenlunde uforandret, og årsagen til forbrugsstigningen skal især findes i længere behandlingsvarighed.

Hvilke patienter er der god evidens for at langtidsbehandle?

- Patienter med gastrokopiverificeret oesophagitis
- Tidligere ulcussygdom og ikke seponerbar NSAID-behandling
- Tidligere komplikationer til ulcussygdommen og tilstedeværelse af risikofaktorer

Indikationen for langtidsbehandling kan for praktiske formål deles i to: Refluks sygdom og profylakse mod ulcussygdom / ulcuskomplikationer. Mere end halvdelen af patienter med gastrokopiverificeret oesophagitis vil opleve recidiv inden for 1 år, hvis de ikke sættes i vedligeholdelsesbehandling. Dette sammenholdt med risikoen

for udvikling af komplikationer gør det nødvendigt at langtidsbehandle denne patientgruppe. Selv på trods af profylaktisk langtidsbehandling recidiverer en del af tilfældene. Tidligere ulcussygdom udgør en risikofaktor for udvikling af et nyt ulcus, og denne øges ved tilstedeværelsen af komplikation i form af perforation eller blødning. Har patienten samtidig tvingende behov for behandling med NSAID eller ASA, vil en langtidsbehandling være nødvendig.

Dilemmaet i almen praksis er, at vi ikke kender diagnosen for de fleste patienter, der aktuelt er i langtidsbehandling, da størstedelen ikke er undersøgt med gastroskopi eller *Hp*-test. Behandlingen er derfor per se symptombehandling eller profylaktisk ved samtidig behandling med NSAID eller ASA.

Behandlingsvarighed og dosering

Der findes kun sparsom viden om den optimale behandlingsvarighed med syrehæmmende medicin for patienter uden refluks-oesophagitis eller behov for profylakse mod ulcussygdom / ulcuskomplikationer. Den eksisterende viden bygger oftest på resultater fra korttidsstudier og epidemiologiske studier. Flere undersøgelser tyder på, at en gruppe af langtidsbrugerne er tilfredse med et skift fra syrehæmmende medicin til placebo eller helt ophør med syrehæmmende medicin. Selvom der kun eksisterer indirekte evidens for den optimale behandlingslængde, anbefaler vi løbende revurdering af patienter i behandling med syrehæmmende medicin.

Tabel 3. Ækvieffektive doser af protonpumpehæmmere.

Omeprazol	20 mg
Lanzoprazol	30 mg
Esomeprazol	20 mg
Pantoprazol	40 mg
Rabeprazol	20 mg

Den billigste protonpumpehæmmer er p.t. lanzoprazol.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.

Dine patienter kan læse om
behandling af dyspepsi på
www.medicinmedfornuft.dk

Effekt af rosiglitazon på risiko for AMI og død af kardiovaskulær årsag

Af Niels Christian Heebøll-Nielsen *

Rosiglitazon (Avandia) anvendes til behandling af type-2 diabetes. Rosiglitazon blev godkendt pga. stoffets evne til at reducere blodglukose og glykeret hæmoglobin. De initiale undersøgelser var ikke i stand til at bestemme effekten på mikro- og makro-vaskulære komplikationer ved diabetes inkl. kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, som er årsag til mere end 65% af dødsfald hos diabetikere.

Ved denne metaanalyse fandt man odds ratio for myokardieinfarkt på 1,43 (95% sikkerhedsgrænser 1,03 til 1,98; $P=0,03$) og odds ratio for kardiovaskulær død på 1,64 (0,98 til 2,74; $P=0,06$). Odds ratio for kardiovaskulær død var således ikke statistisk signifikant på 5% niveau.

I metaanalysen indgik undersøgelser, som alle havde strakt sig over mere end 24 uger. Der var tale om undersøgelser med randomiserede kontrolgrupper, som ikke fik rosiglitazon. Af 116 potentielt relevante undersøgelser opfyldte 42 inklusionskriterierne. Deltagerne var omkring 56 år gamle i gennemsnit og det initiale HbA1c niveau var omkring 8,2%.

Det mener IRF

Der er på det foreliggende ikke grundlag for at fraråde behandling med rosiglitazon, men resultaterne af metaanalysen er tankevækkende.

Metaanalysen er ikke uden svagheder, som det pointeres i en leder i samme nummer af N Engl J Med. Det var ikke muligt at foretage time-to-event analyser eller vurdere det tids-

mæssige forløb af komplikationerne. Undersøgelserne inkluderede kontrolgrupper med både placebo og aktiv behandling. Det totale antal events var relativt lille. Få events den ene eller den anden vej kunne ændre resultatet for myokardieinfarkt og død. Muligheden for, at resultatet af metaanalysen er opstået ved en tilfældighed, kan ikke afvises.

Rosiglitazon nedsætter HbA1c med omkring 1 procent point eller mindre, men det er associeret med øget kropsvægt, væskeretention, uheldig effekt på lipider og anæmi. Hvis man tillader stoffet på basis af surrogat end points til langtidsbehandling af diabetes, er der behov for langtidsundersøgelser.

* Institut for Rationel Farmakoterapi

Anmeldelser

IRF har for nylig anmeldt følgende studier og præparater:

Er det lige meget om patienten dør eller gennemgår ballonudvidelse? En systematisk gennemgang af anvendelsen af sammensatte endepunkter i randomiserede studier

Metaanalyse: Er antikolinergika bedre end β_2 -agonister ved KOL?

CUTLASS 1: Ældre billige antipsykotika ikke dårligere end de nye antipsykotika

Januvia (sitagliptin): Blodsukkerreduktion uden hypoglykæmi - men dyrt i forhold til sulfonylurinstof

Byetta (exenatide): Nyt behandlingsprincip til type 2-diabetes

Læs anmeldelserne i deres fulde længde på www.irf.dk under »Anmeldelser«

Medicinpriser

Priserne på medicin varierer, og variationen er ikke underlagt logiske eller fornuftprægede regler.

Her er et godt tip om azithromycin, som er den anbefalede behandling af *chlamydia*-infektion.

Dosis er 2 tabletter à 500 mg som engangsdosis.

2 tabletter fås i dag (7. maj 2007) for 155,40 kr., mens 3 tabletter fås for 50 kr.!

Måske er det, fordi *chlamydia*-infektioner overføres seksuelt, at prisen for 2 tabletter er så høj?