

Dyspepsi – kan vi ha dogmatiska riktlinjer i en nyanserad verklighet?

Individuell handläggning av dyspeptiker med risk för magsår

Patienter med dyspeptiska besvär kan ha magsårssjukdomen som förklaring till sina symtom. Obehandlade löper sårpatienter 80-procentig risk att få återfall inom ett år. Möjligheterna att identifiera ulcus-sjukdomen med gastroskopi och patienter med risk för ulcus med nya icke-invasiva Helicobacter pylori-test har lett fram till olika vårdprogram med sinsemellan vitt skilda rekommendationer för klinikern. Författarna fokuserar här på några av »vattendelarna» ur ett primärvårdsperspektiv.

Termen funktionell eller non-ulcer dyspepsi används ofta som benämning på de dyspeptiker som inte har magsår, cancer eller esofagit. Denna benämning är alltså inte applicerbar på dem som ännu inte gastroskoperats, men används ändå ibland med begreppsförvirring som följd. I internationell litteratur används numera ofta termen »uninvestigated dyspepsia». Oundersökt dyspepsi eller rätt och slätt dyspepsi föreslår vi som övergripande uttryck.

Hur ska vi handlägga yngre dyspeptiker?

Var fjärde vuxen har av och till dyspeptiska besvär [1], men endast en av 20 söker årligen läkare [2, 3]. Alla dessa kan inte, bör inte eller vill inte bli gastroskoperade. Olika vårdprogram för urvalet till gastroskopi har presenterats

Författare

LARS AGRÉUS
med dr, vårdcentralschef, Öregrundsvårdcentral

JOHAN BRUN
doktorand, vårdcentralschef, Södra hälsocentralen, Hudiksvall; båda vid institutionen för hälsovetenskap och omvårdnadsforskning, sektionen för allmänmedicin, Uppsala universitet.

[4-9]. Alla vårdprogram rekommenderar att patienten bör bli gastroskoperad om besvären debuterar efter 45 års ålder, vid alarmerande symtom (Tabell I) och vid NSAID(non steroidal antiinflammatorisk drugs)-bruk. Oftast glöms bort att tunntarmssjukdomar ibland kan ge sina mest uttalade symtom från övre delen av buken och kräva skopi för diagnos. Vårdprogrammen skiljer sig nästan alltid åt vad gäller hur övriga, dvs i praktiken yngre patienter utan alarmerande symtom, ska handläggas. Ett av tvistemålen gäller huruvida det vetenskapliga kunskapsläget tillåter klinikern att använda icke-invasiv Helicobacter pylori-testning (Tabell II) i beslutsfattandet, samt om ett testresultat visande på infektion ska leda till gastroskopi för att verifiera en magsårssjukdom. Vidare debatteras om ett positivt testresultat ska räcka som indikation för behandling av Helicobacter pylori-infektionen.

Infektion med Helicobacter pylori leder till magsårssjukdom hos var femte infekterad [10], medan kanske så många som varannan vårdsökande dyspeptiker i den aktuella åldersgruppen (<45 år, inga alarmerande symtom) får magsår [11, 12]. Sjukdomen elimineras hos 90 procent av de behandlade [13]. Dessutom, om än något förenklat, säger vi idag: utan infektion (eller NSAID) inget sår. Man har samtidigt beräknat att infektionen orsakar magsäckscancer hos var hundra individ [14] och är orsak till tre av fyra magsäckscancrar [15]. Ingen har dock visat att cancerriksen minskar om bakterien elimineras.

De vårdprogram [7, 8], som avråder från icke-invasiv Helicobacter-testning, överlåter beslutet om gastroskopi till läkarens kliniska intuition, eftersom symptomets art och grad ger föga ledning i sökandet efter en bakomliggande organisk sjukdom, som orsak till de uppgivna besvären [16]. Man vill vara frikostig med gastroskopier, men därefter erbjuda behandling endast till dem med säker magsårssjukdom. Vid duodenalsår initieras behandling ofta utan bakterietest eftersom så gott som alla drabbade patienter är infekterade. Patienter med magsäckssår får behandling efter ett snabbt biopsitest, CLO (Campylo-

Tabell I. Alarmsymtom vid dyspepsi.

Viktminskning
Anemi
Gastro-intestinal blödning
Sväljbesvär
Ihållande kräkningar
Resistens i epigastriet
Gulsot
Tidigare magsår
NSAID-bruk

Tabell II. Helicobacter-test.

Icke invasiva

Helblod snabbtest (svar »direkt«)
Serologiska laboratorietest (skickas till laboratorium)
Urea utandningstest (kan nu göras på vårdcentral, kräver fasta, svaret tar några dagar)
Invasiva (via gastroskopi)

Snabbtest (CLO-test, säkert svar 1 dygn)
Histologi
Odling (ger även resistensbestämning)

bacter-like organisms)-test. På så sätt behöver bara de infekterade, som har magsårssjukdomen, behandlas och man minskar kostnaden för antibiotikamedicinering och undviker resistensdrivande »överbehandling». Fyra femtedelar av alla infekterade patienter anses inte ha någon nackdel av sin infektion och får därför ingen behandling.

De vårdprogram [4-6, 9], som vill utnyttja icke-invasiva metoder i sitt urval, hävdar att man i handläggningen av den aktuella gruppen besparar samhället 30 procent av gastroskopikostnaderna och individen en onödig undersökning [17], eftersom man bara behöver gastroskopera de Helicobacter-positiva. Alternativt förordar man, att eftersom risken att få magsårssjukdomen överlag är så stor som en på fem [10] och sannolikt mycket större för infekterade patienter som söker läkare för dyspeptiska besvär [11, 12], är det legitimt att behandla utan säkerställd ulcus-sjukdom. Dessutom tar man som intäkt för sin positiva inställning till att föreslå eradikationsbehandling det faktum, att bakterien är klassad

som cancerogen [14] trots att man inte visat att risken minskar efter eradikering.

Snabbtest för blodanalys bör handhas av särskild personal

De icke-invasiva testmetoderna är dels de nu tillgängliga sk snabbkiten för helblodsanalys, dels urea-utandningstest (Urea breath test, UBT), som numera enkelt kan utföras på mottagningen och skickas på analys. Dessutom kan serum för ELISA(enzyme-linked immuno-sorbent assay)-test skickas till laboratorium. Svaret dröjer då några dagar, men om det upplevs angeläget kan symtomlindrande terapi initieras omgående efter provtagningen. Tabell III [16] illustrerar vad testkitens sensitivitet och specificitet har för klinisk relevans i termer av falskt positiva och falskt negativa resultat.

Snabbkiten för helblodsanalys har en bekymmersamt hög andel falskt positiva resultat (Tabell III) [16], och i oberoende test har dåliga resultat [18-20] av framförallt specificitet (dvs fler falskt positiva testresultat) redovisats [18, 19]. Även bra resultat har redovisats i en rapport (sensitivitet 95 procent, specificitet 94 procent) [21], men å andra sidan har det visats att testkiten har ca 10 procent sämre tillförlitlighet vid rutinbruk jämfört med när specialutbildad personal hanterar dem [20].

Läkaren bör för sin teststrategi välja ett test med så låg andel falskt negativa resultat som möjligt (det vill säga hög sensitivitet och därmed per definition lägre specificitet), eftersom patienter, som får de falskt negativa resultaten, inte kommer att utredas vidare.

Andelen falskt positiva blir med helblodstesten (minst!) 30 procent, dvs tre av tio får antingen svälja ett gastroskop i onödan eller får onödig behandling och får felaktigt veta att de burit på en misstänkt cancer. Testkiten kostar runt 100 kronor.

De positiva helblodstesten kan kompletteras med det nu kommersiellt tillgängliga utandningstestet, vilket har

betydligt bättre tillförlitlighet (Tabell III). Läkaren kan även välja att använda detta från början på sin mottagning eller på vårdcentralen. Utandningstestet kostar ca 230 kronor och svaret dröjer några dagar. Dessutom har utandningstestet visat sig ha lika god tillförlitlighet när det hanteras av icke specialutbildad personal [34]. Om man väljer att följa upp de Helicobacter-positiva patienterna med en gastroskopi kostar den omkring 1 500 kronor.

Korta väntetider och erfarna gastroskopister är ett krav

De vårdprogram, som inte vill utnyttja Helicobacter-testning, förutsätter i praktiken att en gastroskopi är mycket lättillgänglig. Om väntetiden är kort, dvs i praktiken bara några dagar, kan behandlingen vänta till efter undersökningen. Med en längre väntetid faller hela resonemanget. Om patienten måste behandlas symptomatiskt med syrasuppression på grund av oacceptabla väntetider blir gastroskopin av ringa värde, eftersom det eventuella såret förmodligen har läkt. Ett sår läker dessutom på fyra veckor med placebo-behandling i upp till 50 procent av fallen [22, 23]. Många sår läker således helt spontant [24], varför en fördröjd gastroskopi kan missa en kroniskt recidiverande magsårssjukdom. Förfarandet medför dessutom att alla (utom de fall där gastroesofageal reflux är förklaringen till epigastralgin) blir felbehandlade. Patienter med magsår får ingen eradikeringsbehandling, och de övriga får en ofta inadekvat syrasuppression.

Gastroskopi missar en del patienter med peptisk ulcussjukdom, vilket också måste tas med i kalkylen. McColl [11] har visat att man missat fem procent av aktuella magsår vid rutingastroskopi, samt även att patienter med ett konstaterat magsår, som gastroskoperats vid tidigare symtomskov, haft en normal gastroskopi i över en tredjedel av fallen. Risken att missa en magsäckscancer hos yngre personer är negligerbar [17]. I en studie var det bara en av

319 med cancer som var under 55 år och saknade alarmerande symtom, när de sökte vård [25]. Dessutom finns risken att man missar cancer vid en gastroskopi [26]. Slutsatsen är att för att få acceptans bland patienter och kolleger för en strategi med så mycket vägledning som möjligt av gastroskopi, krävs mycket korta väntetider till erfarna skopister.

De som förordar »testa och behandla-strategin» bortser från den terapeutiska effekten av en normal gastroskopi. Flera studier visar att patienter som gastroskoperats med normalt resultat är nöjdare och konsumerar mindre sjukvård och sjukskrivning [27-29]. Effekten har även visats vara större än »placeboeffekten» av bara en serologisk test [30]. Många som undanhålls gastroskopi primärt blir också gastroskoperade senare [27]. Detta kan vara en fördel för dem som får upprepade symtomrecidiv, eftersom rapporter om Helicobacter pylori-negativa duodenalsår förekommer [35]. Strategier som undanhåller gastroskopi passar alltså inte alla, och oro för allvarlig sjukdom är en stark indikation för gastroskopi. Detta påpekas inte i de flesta vårdprogram, varför vi har valt detta som en möjlig utväg i vårt flödeschema. Dessutom saknas helt konsensus om effekt utöver placebo vid »non-ulcer dyspepsia» [31]. Hela den terapeutiska vinsten vid »testa och behandla-strategin» ligger sannolikt i att chansen att bota en ulcussjukdom är så stor.

Riskbedömning vid läkemedelsintervention

För att få acceptans i primärvården för nya rekommendationer måste dessa ha en rimlig överensstämmelse mellan olika kunskapsområden. Vid etablerad hypertonirekommenderas vi att intervensera med ett eller flera inte helt biverkningsfria läkemedel i årtal för att reducera risken för kardiovaskulär sjukdom eller död hos högt räknat en av hundra per år [32]. Vid hyperlipidemi-behandling hindras 2 procent från att bli sjuka och 0,5 procent från att avlida på fem år [33]. Vårdprogramsförfattare,

Tabell III. Det diagnostiska värdet, uttryckt i procent, av serologi, snabbtest på helblod och utandningstest vid 25 procents prevalens av Helicobacter pylori i befolkningen (dvs som bland svenskar <45 år) [16]. De prediktiva värdena är prevalensberoende, till skillnad från sensitivitet och specificitet.

	Sensitivitet ¹	Specificitet ²	PV+ ³	PV- ⁴	Falskt positivt ⁵	Falskt negativt ⁶
ELISA-kit med högsta sensitivitet	99	63	47	99	53	1
ELISA-kit medelsensitivitet	85	79	57	94	43	6
ELISA-kit med lägsta sensitivitet	49	85	52	83	48	17
Helblodskit med bra sensitivitet/specificitet-kvot	96	85	69	98	31	2
Utandningstest	95	96	89	99	11	1

¹Sensitivitet andel infekterade med positiv test

²Specificitet andel oinfekterade med negativ test

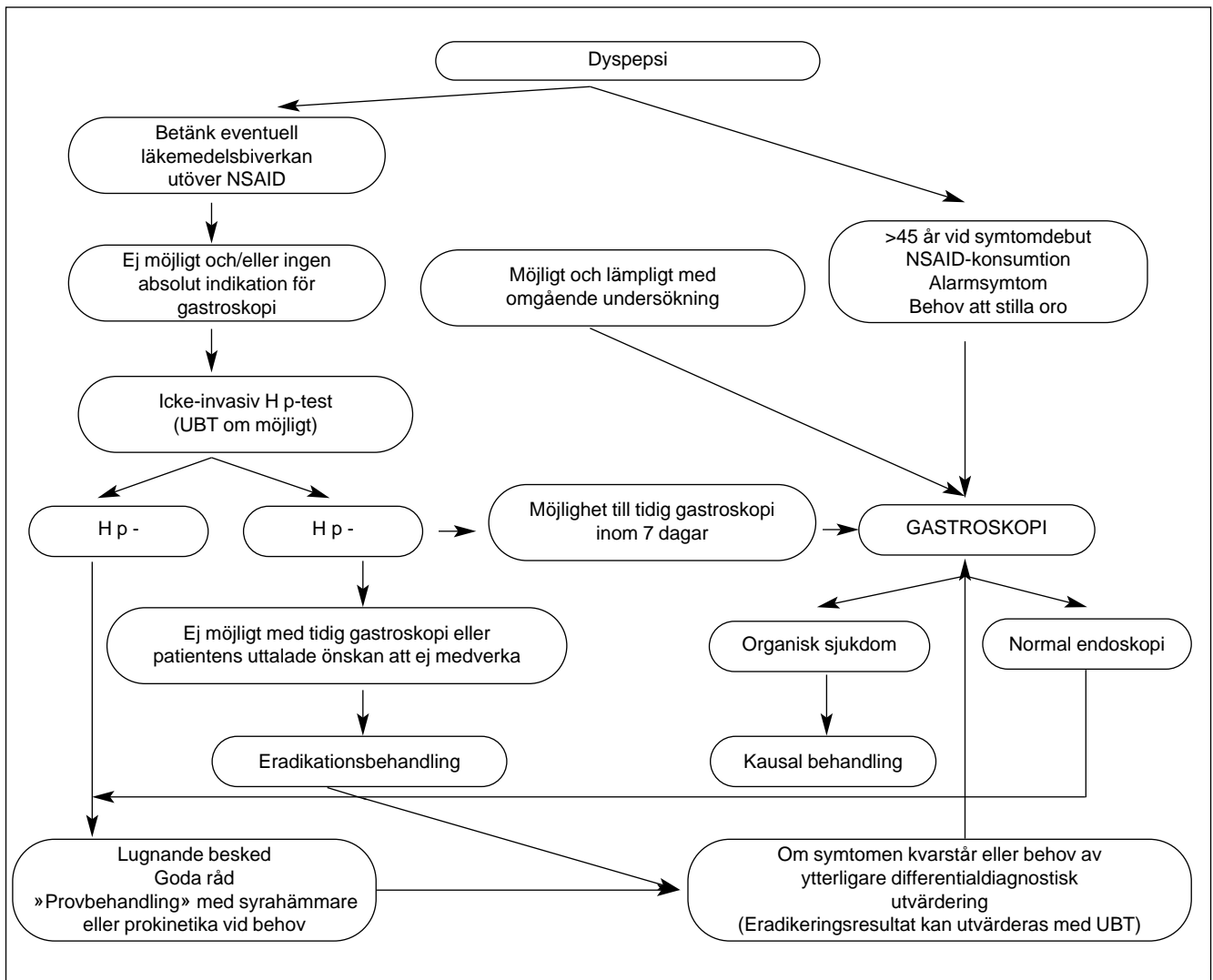
³PV+ = positivt prediktivt värde (andel infekterade bland samtliga med positivt test, dvs sant positivt test)

⁴PV- = negativt prediktivt värde (andel oinfekterade bland samtliga med negativt test, dvs sant negativt test)

⁵Falskt positivt Helicobacter pylori-test (100 minus PV+)

⁶Falskt negativt Helicobacter pylori-test (100 minus PV-)

ANNONS



Figur 1. Figuren visar ett förslag till vetenskapligt förankrad skräddarsydd handläggning av den enskilde dyspeptikern med risk för magsår.

som hävdar att man aldrig ska behandla med en enveckas antibiotikakur, trots att vi har upp till 50 procents chans att eliminera risken för framtida magsår [11, 12] i aktuella åldersgrupper, har klara pedagogiska problem att lösa. Med aktuellt besöksmönster är det ca 0,4 procent av populationen per år som kan komma ifråga (25 procents prevalens av dyspepsi, 5 procent av dessa söker vård per år dvs 1,25 procent av befolkningen, och av dessa är 1/3 Helicobacter-positiva).

Sammanfattning

Den icke-invasiva Helicobacter-testningen har givit oss möjlighet att nyansera läkekonsten för dyspeptiker. Den ska inte användas för att undanhålla behövande en gastroskopi. Men när det är omöjligt att få en snar gastroskopi utförd eller när undersökning inte är tillämplig av andra skäl, t ex patientens sociala situation eller önskemål, kan vi idag erbjuda alternativa strategier. Det är dock viktigt att välja ett så säkert test-sätt som situationen tillåter.

Genom att individualisera diagnostiken av dyspeptiker med risk för magsår med de nu tillgängliga metoderna kan handläggandet av den enskilde patienten skräddarsys efter den kliniska situationen. Det förutsätter att klinikern rätt behärskar Helicobacter-diagnostikens möjligheter och brister, samt att gastroskopin är lättåtkomlig när den behövs. Vårt förslag till pragmatisk, men ändå vetenskapligt förankrad handläggning av dyspeptiker, framgår av schemat i Figur 1.

Referenser

1. Agréus L, Svärdsudd K, Nyrén O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995; 109: 671-80.
2. Agréus L. Socio-economic factors, health care consumption and rating of abdominal symptom severity. A report from The Abdominal Symptom Study. *Fam Pract* 1993; 10: 152-63.
3. Jones R. Self-care and primary care of dyspepsia: a review. *Fam Pract* 1987; 4: 68-77.
4. British Society of Gastroenterology. Dys-

pepsia management guidelines. In: BSG Guidelines in Gastroenterology. London: British Society of Gastroenterology, 1996.

5. The European Helicobacter Pylori Study Group. Current European concept of the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht consensus report. *Gut* 1997; 41: 8-13.
6. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 114: 579-81.
7. Danielsson Å, Agréus L. Sjukdomar i mattrupe, magsäck och tolvfingertarm. Läke-medelsboken 1997/1998. Stockholm: Apoteksbolaget, 1997.
8. Arbetsgruppen för dyspepsi/Helicobacter pylori. Helicobacter pylori-rapport. Stockholm: Svensk Gastroenterologisk Förening, 1998.
9. European Society of Primary Care Gastroenterology. Pan-European consensus on patient management strategies for Helicobacter pylori: The management of H pylori infection – Guidance for the European primary care physician. *Bulletin (University of Utrecht)* 1998; 1: 1-4.
11. McColl KE, Nujumi A, Murray L, Omar E, Gillen D, Dickson A, et al. The Helicobacter pylori breath test: a surrogate marker for peptic ulcer disease in dyspeptic patients. *Gut* 1997; 40: 302-6.
16. Agréus L, Talley NJ. Challenges in man-

- ging dyspepsia in general practice. *BMJ* 1997; 315: 1284-8.
20. Talley NJ, Lambert JR, Howell S, Xia HH, Lin SK, Agréus L. An evaluation of whole blood testing for *Helicobacter pylori* in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 641-5.
 22. Scheurer U, Witzel L, Halter F, Keller HM, Huber R, Galeazzi R. Gastric and duodenal ulcer healing under placebo treatment. *Gastroenterology* 1977; 22: 838-41.
 25. Christie J, Shepherd NA, Codling BW, Valori RM. Gastric cancer below the age of 55: implications for screening patients with uncomplicated dyspepsia. *Gut* 1997; 41: 513-7.
 31. Talley NJ, Silverstein MD, Agréus L, Nyrén O, Sonnenberg A, Holtmann G. AGA technical review: Evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 114: 582-95.
 32. SBU rapport 121. Måttligt förhöjt blodtryck. Stockholm: SBU, 1994.
 33. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
 34. Thijs WJ, Thijs JC, Kleibeuker JH, Elzinga H, Stellaard F. Evaluation of clinical and home performance of the 13C-urea for the detection of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 603-7.
 35. Xia HX, Kalantar J, Ma Wyatt J, Adams S, Cheung K, Mitchell HM et al. Failure of *Helicobacter pylori* serology to identify most peptic ulcer in patients with dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 114: A 945.

En fullständig referenslista kan erhållas från dr Johan Brun, Södra Hälsovårdscentralen, 824 81 Hudiksvall.

Summary

Dyspepsia management in primary care needs to be individualised

Lars Agréus, Johan Brun

Läkartidningen 1999; 96: 2591-5.

A review of subject literature suggests management strategies for the treatment of dyspepsia to be characterised by marked differences. In some strategies the possibility of indirect *Helicobacter pylori* testing (e.g. breath tests) is ignored and endoscopy recommended as the only appropriate investigation; only those with verified disease are treated, and the risk of antibiotic overuse is minimised. In other strategies, indirect *H pylori* testing is recommended for younger patients (<45 years of age) without alarming symptoms, either to select patients for endoscopy or to eradicate the infection (i.e. irrespective of whether the patient has peptic ulcer disease or not, on the grounds that the risk of having or developing such disease is thus minimised). The article consists in discussion of the different strategies, and suggests a choice of investigations tailored to the needs of the individual patient to be preferable to dogmatic adoption of either approach, though endoscopy should be available without delay if required. Moreover, the accuracy of the various indirect *H pylori* tests needs to be considered. To be acceptable for use in primary care, it is suggested that recommendations regarding interventions for the various disorders associated with dyspepsia should be characterised by reasonably comparable risk levels. An algorithm with alternative strategies suited to available facilities and the patient's needs and wishes is also presented.

Correspondence: Dr Johan Brun, Södra hälsocentralen, SE-824 81 Hudiksvall, Sweden.

LGL-syndrom kan imitera Feltys syndrom

Enkel utredning kan fastställa diagnosen

På senare år har det blivit klarlagt att neutropeni kan orsakas av en specifik typ av T-lymfocyter som är stora och har granula i cytoplasman. Den engelska benämningen är »large granular lymphocytes», vilket ger förkortningen LGL-celler. LGL-orsakad neutropeni kan likna Feltys syndrom men kan även förekomma utan samtidig ledsjukdom.

LGL-celler, »large granular lymphocytes», är stora T-lymfocyter av suppressortyp som kännetecknas morfologiskt av granuler i cytoplasman. I normalt blod utgör de ca 5–15 procent av lymfocyterna. LGL-celler kan vara antingen T-suppressorceller (CD3-positiva) eller NK-celler (CD3-negativa).

Man har sedan 1977 noterat att vissa patienter med reumatoid artrit (RA) och Feltys syndrom har en abnorm expansion av en ovanlig variant av LGL-celler med CD3-, CD8- och CD57-positiv fenotyp. Denna lymfocyt har en inte helt klarlagd fysiologisk funktion och utgör mindre än 10 procent av alla LGL-celler i normalt blod [1]. Vidare har det, med hjälp av T-cellsreceptoranalys (TCR), påvisats att dessa celler i många fall är klonala. Denna subgrupp av patienter skiljer sig från övriga patienter med Feltys syndrom på en viktig punkt – de svarar dåligt på splenektomi.

Olika undersökningar talar för att cirka en tredjedel av alla patienter med Feltys syndrom i själva verket har ett LGL-syndrom [2-4]. Detta tillstånd förekommer även hos patienter utan RA med eller utan andra associerade fynd såsom neutropeni, splenomegali eller andra cytopenier. Cirka en fjärdedel till en tredjedel av alla patienter med LGL-syndrom har RA [1, 3, 5, 6].

Fem fall har identifierats

På hematologisektionen, medicinkliniken, RSÖ (Regionsjukhuset i Örebro) har, sedan uppmärksamheten på detta tillstånd ökat, fem fall identifierats under de senaste åren. Här kommer en kort beskrivning av dessa fall, som jäm-

förelse finns också ett »vanligt» Feltys syndrom.

Två män med känd seropositiv RA

Fall 1. Vårt »pilotfall» gällde en man född 1916 som sommaren 1991 utredes på grund av allmän avtackling, trötthet och viktmedgång. Under 1980-talet hade han kontakt med reumatologkliniken under diagnos seropositiv RA, men de senaste åren hade patienten inte haft så markanta besvär av sin ledsjukdom. I status noterades enstaka förstörade lymfkörtlar i axillerna och ljumskarna. Mjälten var inte palpabel men visade vid ultraljudsundersökning diskret förstoring. Patienten hade SR 100 mm, en måttlig anemi och leukopeni: LPK 2,2 × 10⁹/l med granulocyter 0,25–0,5 × 10⁹/l. Reumaserologi var positiv liksom test mot granulocytantikroppar – pANCA 1/160.

Benmärgsprov visade ökad cellhalt, ökad granulopoese och en del lymfocyt-aggregat, vilket tolkades såsom förenligt med ett Feltys syndrom. Efter initial expektans splenektomerades patienten under våren 1992 efter att ha haft upprepade infektionsepisoder. Efter splenektomi låg LPK omkring 4 och granulocytnivån omkring 0,5 × 10⁹/l. Det postoperativa förloppet komplicerades av infektioner och en höftfraktur.

I februari 1993 vårdades patienten på infektionskliniken på grund av frossa och feber. Utöver antibiotika prövades då G-CSF (granulocytstimulerande faktor) i dosen 300 µg subkutant dagligen under en veckas tid. Ingen effekt på granulocytnivån sågs, men märkligt nog svämmade det ut en massa erythroblaster i blodet (60/100 vita blodkroppar). G-CSF sattes ut, och patienten fick prednisolon 75 mg per dygn och svarade då bra – granulocytnivån normalise-

Författare

OLLE LINDER
biträdande överläkare

ULF TIDEFELT
docent, överläkare; båda vid hematologisektionen, medicinkliniken, Regionsjukhuset i Örebro.