

Udredning af dyspepsipatienter i et område med lav prævalens af *Helicobacter pylori*-infektion

Overlæge Niels Thorsgaard Pedersen & praktiserende læge Ida Veng-Christensen

Herning Sygehus, Medicinsk Afdeling

Resume

Introduktion: Udredning af de mange patienter med dyspepsi stiller store krav til logistikken. Forskellige strategier har været anvendt. Kliniske studier har vist, at den såkaldte *test and treat*-strategi er sikker og sparer gastroskopier. Effekten af strategien afhænger blandt andet af *Helicobacter pylori* (Hp)-prævalensen, som er lav i Danmark. I den situation er strategien foreslået suppleret med gastroskopi ved et negativt *breath*-test-resultat – en *test and scope*-strategi. Vi har opgjort erfaringerne med en sådan strategi.

Materiale og metoder: I 2000 blev 666 patienter henvist til *open access*-dyspepsiudredning efter en *test and scope*-strategi på Medicinsk Afdeling, Herning Sygehus. Materialet blev opgjort pr. 1. januar 2002.

Resultater: I alt 576 af de 666 patienter (86%) blev henvist korrekt efter den valgte strategi. Blandt de 90, der blev henvist forkert, havde 43 alarmsymptomer, hvorfor primær gastroskopi var indiceret for ikke at forsinke korrekt diagnostik. Der blev i henhold til strategien korrekt udført *breath*-test på 279 patienter, af hvilke 49 havde positiv test og kunne eradikationsbehandles, hos ti uden tilstrækkelig effekt, hvorfor de sekundært måtte gastroskoperes. De 230 patienter med negativ *breath*-test blev tilbudt gastroskopi, hvilket 197 tog imod, hvorved man fandt *oesofagitis* hos 31 og *ulcus* hos tre.

Konklusion: Halvdelen af patienterne i *open access*-dyspepsiudredning havde ikke alarmsymptomer og kunne tilbydes udredning efter en *test and scope*-strategi. Omkring hver sjette af disse havde Hp-infektion og blev eradikationsbehandlet. Hos lige så mange med negativ *breath*-test blev der ved den efterfølgende gastroskopi påvist syrerelateret patologi. Hvis man ved udredningen af dyspepsipatienter ønsker at etablere grundlag for rationel behandling, herunder langtidsbehandling med protonpumpenhibitorer, kan det være relevant at tilbyde gastroskopi ved negativ test. *Test and scope*-strategien er kompliceret og åbner risiko for forsinkelse af korrekt diagnostik.

Dyspepsi er hyppigt forekommende – årsprævalensen er 25-40%, og op mod 5% af befolkningen søger hvert år læge på grund af dyspepsi [1, 2]. Det er af kliniske og økonomiske grunde vigtigt at få klassificeret patienter med dyspepsi korrekt. Patienter med cancer skal naturligvis diagnosticeres uden forsinkelse. Det er også vigtigt at klassificere de benigne dyspepsitilstande, idet *Helicobacter pylori* (Hp)- og NSAID-

korreleret *ulcussygdom* ofte kan behandles kurativt [3]. Idiopatiske *ulcera*, der hverken er korreleret med Hp eller NSAID [4], og *gastroøsofageal reflux* er anerkendte indikationer for langtidsbehandling med syrehæmmende medicin, mens der ikke er sikker evidens for hverken Hp-eradikation eller langtidsbehandling ved funktionel dyspepsi [1, 2]. Her er information og udelukkelse af malignitet vigtig [5].

Udredningen af de mange patienter med dyspepsi er logistisk en stor opgave. Det er ikke muligt klinisk at skelne mellem de forskellige årsager til dyspepsi [1]. Der er enighed om, at nyopstået dyspepsi hos personer over 45 år, synkebesvær, anæmi, blødning og vægttab skal opfattes som alarmsymptomer og udløse gastroskopi [6, 7]. Hvordan de øvrige patienter skal udredes, er ikke afklaret. Mange strategier har været anvendt [8], blandt dem primær gastroskopi [8, 9], primær behandling med syrehæmmende medicin og gastroskopi ved refraktære/recidiverende gener (*treat and scope*-strategi) [8, 9] og senest *test and treat*-strategien. Denne går ud på primært at undersøge dyspepsipatienter for Hp-infektion med *breath*-test, og at eradikere Hp ved positivt resultat af testen, så kun patienter med alarmsymptomer eller refraktær/recidiverende dyspepsi bliver gastroskoperet [6, 8]. Primær gastroskopi er resursekrævende, men alligevel mere omkostningseffektiv end *treat and scope*-strategien [9]. *Test and treat*-strategien er fundet ligeværdig med den primære gastroskopi på både kort og lang sigt [6, 10], dog ikke hvad patienttilfredshed angår [6]. *Test and treat*-strategiens omkostningseffekt afhænger bl.a. af Hp-prævalensen, som er faldende [4]. Der er fremført argumenter for at kombinere *test and treat*-strategien med sekundær gastroskopi [11] – en *test and scope*-strategi.

Vi har på Medicinsk Afdeling, Herning Sygehus, anvendt en *test and scope*-strategi til patienter, der var henvist til *open access*-dyspepsiudredning fra primærsektoren. Det følgende er en evaluering af strategien, baseret på erfaringerne i 2000.

Materiale og metoder

Medicinsk Afdeling, Herning Sygehus, havde i 2000 et primært optageområde på ca. 110.000 indbyggere, og der var 73 praktiserende læger i området. Afdelingen har gennem mange år ydet *open access*-endoskopiservice, fra efteråret 1999 suppleret med Hp-diagnostik ved *breath*-test [12]. Samtidig blev *test and scope*-strategien introduceret via afdelingens praksiskonsulent ved møder og skriftlig information, ligesom der blev introduceret nye henvisningsblanketter, hvor strategien var vist (Figur 1). Undersøgelserne blev foretaget på den henvisende læges foranledning. Hovedparten af patienterne havde egentlig dyspepsi [13], men også andre indikationer

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

som abdominalsmerter og uafklarede brystsmertter forekom. Patienterne kunne uden tidsbestilling møde til *breath*-test, medbringende henvisningsblanketten. Patienterne blev interviewet af en ambulatoriesygeplejerske med fokus på henvisningsblankettens rubrikker om alder, igangværende syrehæmmende-, acetylsalicylsyre- eller NSAID-behandling, væggtab, synkebesvær, almensymptomer og evt. blodprøve-resultater, hvorefter *breath*-testen blev foretaget. Resultatet af *breath*-testen blev sendt til den henvisende læge for at få konsekvens i den lagte strategi. Strategien blev løbende superviseret af afdelingens gastroenterologer.

I perioden fra den 1. januar 2000 til den 31. december 2000 blev 666 patienter henvist til dyspepsiudredning, 316 kvinder og 350 mænd med en medianalder på 44 år (spredning 16-86 år). Materialet blev opgjort pr. den 1. januar 2002.

Resultater

Henvisninger

I alt 576 patienter (86%) blev henvist korrekt i henhold til den valgte strategi, 279 til primær *breath*-test og 297 til primær gastroskopi. Halvfems patienter (14%, 95% sikkerhedsgrænser 10-16%) blev henvist forkert. Treogfyre blev trods alarmsymptomer henvist til primær *breath*-test og måtte derfor efterfølgende gastroskoperes - 17 af disse havde positivt *breath*-test-resultat, mens 47 uden alarmsymptomer fejlagtigt blev henvist til primær gastroskopi.

Opfølgning

Hos 49 af de 279 primært *breath*-testede patienter var testresultatet positivt, og de fik ordineret Hp-eradikationskur. Ti af disse blev i observationsperioden genhenvist på grund af fortsatte symptomer efter Hp-eradikering. Hos de ni viste den sekundære gastroskopi normale forhold og den sekundære *breath*-test havde negativt resultat - Hp var eradikeret. En patient fandtes ved gastroskopi at have ulcus og havde fortsat positiv *breath*-test. De 230 patienter med negativt resultat af

Tabel 1. De endelige diagnoser på de 666 patienter, der blev undersøgt med *test and scope*-strategien.

Diagnose	n
Øsofagitis	132
Gastroduodenalt ulcus	44
Nonorganisk dyspepsi	392
Neoplasi	3
Andet	95

breath-testen blev anbefalet sekundær gastroskopi, 197 tog imod tilbuddet.

Diagnoser

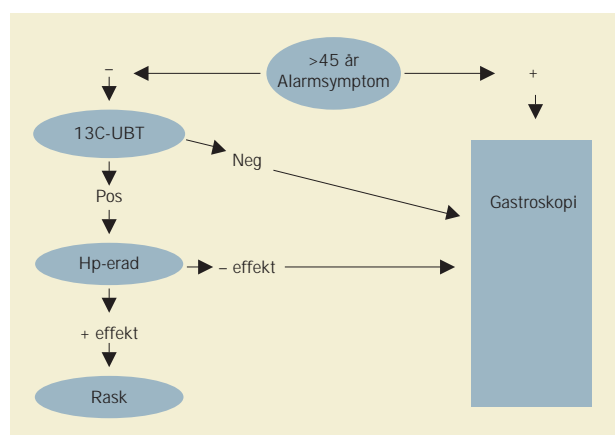
De endelige diagnoser blandt vores 666 dyspepsipatienter ses af **Tabel 1**. Fyrrer af de 44 patienter med ulcussygdom havde alarmsymptomer. Seksogtredive blev korrekt henvist til primær gastroskopi, mens fire fejlagtigt var blevet henvist til primær *breath*-test. Tre af de 44 ulcera (7%, 95% sikkerhedsgrænser 1-19%) fandtes hos patienter med negativt *breath*-test-resultat. De tre patienter med neoplasi havde alle alarmsymptomer. Øsofagitis blev påvist hos 31 patienter med negativt resultat af en primær *breath*-test.

Effekt

Med den valgte strategi i *open access set-up* opnåede vi ved at udføre 322 *breath*-tester på 666 patienter at spare 72 gastroskoper (11%, 95% sikkerhedsgrænser 9-13%) - 39 hos Hp-positive og 33 hos Hp-negative patienter.

Diskussion

Inden man vælger strategi for udredning af dyspepsi, må man gøre sig klart, hvad man ønsker at opnå. Det primære mål må naturligvis være at diagnosticere de behandlingskrævende sygdomme, men det er også vigtigt, at strategien bidrager til, at man efter udredningen har et mere rationelt grundlag for at behandle patienten, end man havde før udredningen, og at patientens forventninger er indfriet. Ulcus og neoplasi forekommer hyppigst hos patienter med Hp-infektion og giver oftest alarmsymptomer. Ulcussygdommen diagnosticeres rimeligt sikkert med *test and treat*-strategien [6, 10], mens neoplasi primært skal »fanges« på alarmsymptomer. I klinisk praksis har en stor del af de patienter, der henvises til dyspepsiudredning, en længerevarende anamnese, og de har gennemgået behandlingsforsøg med syrehæmmende medicin uden tilstrækkelig eller varig effekt. Hos disse patienter bidrager et negativt *breath*-test-resultat derfor ikke væsentligt til årsagsforklaring og giver ikke grundlag for at ordinere langtidsbehandling med syresekretionshæmmende medicin, som er indiceret ved øsofagitis og idiopatisk ulcus. Mange patienter har et ønske om en »endelig« diagnose, hvilket er en af årsagerne til, at patienterne føler sig mere tilfredse [6] og mere sikre på ikke at fejle noget alvorligt [5] efter gastroskopi end efter *breath*-test. For at imødekomme dette valgte vi at tilbyde



Figur 1. Den anvendte *test and scope*-strategi, som inkluderer tilbud om gastroskopi, hvis *breath*-testen (>13C-UBT) er negativ.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

patienterne gastroskopi ved negativt resultat af en *breath*-test – en *test and scope*-strategi.

Med *test and treat*-strategien har man i kontrollerede undersøgelser vist at kunne reducere antallet af gastroskoper med 35-50% [6, 10, 11]. Vi har her opgjort erfaringerne med *test and scope*-strategien, som er forskellig fra *test and treat*-strategien. Resultaterne er derfor ikke umiddelbart sammenlignelige. I vores materiale havde lidt over halvdelen af patienterne – 340 af de 666 patienter – alarmsymptomer, hovedparten fordi de var over 45 år. De skulle derfor primært gastroskoperes. Hos 47 af de 326 patienter uden alarmsymptomer ordinerede den henvisende læge primær gastroskopi. De resterende 279 patienter blev primært *breath*-testet. Vi anbefalede i *test and scope*-strategien patienterne med negativt *breath*-test-resultat at få foretaget sekundær gastroskopi. Blandt de 230 patienter med negativt *breath*-test-resultat tog 197 mod tilbuddet, hvorved vi diagnosticerede *osofagitis* hos 31 patienter og idiopatisk ulcus hos tre. *Test and scope*-strategien gav altså positivt fund og indikation for langtidsbehandling med syrehæmmende medicin hos 17% (95% sikkerhedsgrænser 12-22%) af patienterne med negativt *breath*-test-resultat. I *test and treat*-strategien, hvor man nøjes med *breath*-testen, ville diagnostik og behandling hos disse være blevet forsinket. Niogfyrre ud af 279 (18%, 95% sikkerhedsgrænser 14-22%) havde positivt *breath*-test-resultat. Dette svarer til tidligere danske erfaringer [1, 2, 6]. Andelen af patienter, der havde gevinst i form af positivt *breath*-test-resultat, var altså i vores materiale ikke forskellig fra andelen af patienter med negativt *breath*-test-resultat, hos hvem diagnostik og behandling ville være forsinket i *test and treat*-strategien. De patienter, der umiddelbart har størst gevinst af *test and treat*-strategien, er de Hp-positive. De får med *breath*-testen stillet en diagnose, nemlig Hp-korreleret dyspepsi, og får tilbudt specifik behandling. Gevinsten ved *test and treat*-strategien er derfor proportional med *Helicobacter*-prævalensen, som i mange lande ligger betydeligt højere end i Danmark [3, 14]. I lavprævalenslande har *test and treat*-strategien begrænset klinisk værdi.

Denne opgørelse er et observationelt studie af *open access*-dyspepsiudredning, hvor patientens egen læge var tovholder og havde de anamnesticke oplysninger. Vi har derfor ingen præcise informationer om patienternes anamnese eller effekten af udredningen, men da afdelingen er det eneste sted i området, der tilbyder ambulant gastroskopi, ville patienter med problemer være blevet genhenvist. Ud fra materialet synes *test and scope*-strategien at være sikker og at opfylde patienternes og de henvisende lægers forventninger. Efter mere end et års observationstid har der ikke været konstateret tilfælde af overset cancer eller ulcus, og kun 18 patienter er blevet genhenvist til gastroskopi, blandt dem de ti patienter, der havde positivt *breath*-test-resultat og ikke havde effekt af Hp-eradikering.

Den valgte *test and scope*-strategi viste sig i praksis at være vanskelig at anvende i et *open access set-up*. En del patienter

blev ikke henvist i overensstemmelse med strategien. Især er det et problem, at 43 patienter trods alarmsymptomer primært blev henvist til *breath*-test og kun umiddelbart blev gastroskoperet, fordi strategien blev superviseret af afdelingens speciallæger. Det er ikke meningen i et *open access set-up* og ikke altid gennemførligt. Strategien rummer derfor fare for, at korrekt diagnostik og behandling forsinkes.

Breath-testen anses for at være patientvenlig – eneste ubehag er pause i behandling med syrehæmmende medicin. Prisen for testmaterialer er 150 kr. og arbejdstiden er ca. en halv time (a ca. 250 kr. pr. time) pr. test. Den samlede omkostning ved de udførte 322 *breath*-tester var dermed ca. 88.500 kr., hvorved vi sparede 72 gastroskoper med en diagnoserelateret gruppe (DRG)-takst på 2.370 kr. pr. skopi eller i alt 170.640 kr. Strategien er således på kort sigt økonomisk fordelagtig for sundhedsvæsenet, men giver patienten omkostninger i form af tabt arbejdsfortjeneste og udgifter til transport ved ekstra fremmøde. I en nyligt publiceret dansk undersøgelse [10] er det vist, at *test and treat*-strategien på langt sigt reducerer behovet for gastroskopi og brug af syrehæmmende medicin [10]. Hvorvidt vores *test and scope*-strategi med umiddelbart tilbud om gastroskopi indebar fordele i form af bedre patienttilfredshed eller rationel farmakoterapi med færre langtidsbehandlede patienter, har vi ikke kunnet afgøre.

Den komplekse *test and scope*-strategi rummede mulighed for at forsinke korrekt diagnostik og behandling og reducere kun antallet af gastroskoper med 10%. Vi har derfor valgt at fastholde primær gastroskopi som vores tilbud ved *open access*-dyspepsiudredning.

Korrespondance: Niels Thorsgaard Pedersen, Medicinsk Afdeling, Herning-Tarm Sygehus, DK-7400 Herning. E-mail: hecnth@ringamt.dk

Antaget: 3. maj 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Schmidt VM, Bytzer P. Dyspepsi – udredning og behandling. *Ugeskr Læger* 2001;163: 4990-4.
- Wildner-Christensen M, Møller Hansen J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Rates of dyspepsia one year after helicobacter pylori screening and eradication in a Danish population. *Gastroenterology* 2003;125:372-9.
- Talley NT. Dyspepsia management in the millenium. *Gastroenterology* 2002;122:1521-5.
- Arents NLA, Thijs JC, van Zwet AA et al. Does the declining prevalence of Helicobacter pylori unmask patients with idiopathic peptic ulcer disease? *Euro J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:779-83.
- Larsen B, Thorsgaard N. Øvre gastrointestinal endoskopi. *Ugeskr Læger* 1993;155:231-5.
- Touborg Lassen A, Møller Pedersen F, Bytzer P et al. Helicobacter pylori test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:455-60.
- Spiegel BMR, Wakil NB, Ofman JJ. Dyspepsia management in primary care: a decision analysis of competing strategies. *Gastroenterology* 2003;122:1270-85.
- Jarbøl DE, Kjeldsen HC, Schaffalitzky de Muckadell OB. Strategier for udredning og behandling af dyspepsi. *Ugeskr Læger* 2004;166:3385-8.
- Bytzer P, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Empirical H2-blocker therapy or prompt endoscopy in management of dyspepsia. *Lancet* 1994;343:811-6.
- Lassen AT, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Helicobacter pylori test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: 6.7 year follow up of a randomised trial. *Gut* 2004;53:1758-63.

11. Breslin NP, Lee J, Buckley M, O'Morain C. Screening for *Helicobacter pylori* in young dyspeptic patients referred for investigation – endoscopy for those who test negative. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:577-82.
12. Leodolter A, Dominguez-Monoz JE, von Arnim U et al. Citric acid or orange juice for the ¹³C urea breath test: the impact of pH and gastric emptying. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1057-62.
13. Talley NT, Stanghellini V, Heading RC et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45(suppl 2):37-42.
14. Mahadeva S, Connelly J, Sahay P. A test and treat strategy does not save endoscopy workload in a non-referral hospital. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:257-62.

Mammacancer – en livsstilssygdom?

Overlæge Niels T. Kroman, overlæge Øjvind Lidegaard & professor Marianne Ewertz Kvistgaard

Amtssygehuset i Herlev, Brystkirurgisk Afdeling F, Amtssygehuset i Herlev, Gynækologisk Afdeling G, og Aalborg Sygehus, Onkologisk Afdeling

Resume

Incidensen af mammacancer stiger med 2-3% pr. år. I denne oversigtartikel gennemgås de kvantitativt vigtigste risikofaktorer for sygdommen, og der redegøres for udviklingen i disse risikofaktorer. Reproduktive forhold i form af alder ved menarche og menopause, alder ved første barns fødsel samt antal fødte børn har udviklet sig ugunstigt i det danske samfund set i relation til risikoen for udvikling af mammacancer. Den øgede forekomst af fedme og det generelt øgede alkoholforbrug bidrager også til incidensstigningen. Hormonforbrug øger også incidensen, men bidrager formodentlig mindre til den samlede incidensstigning. Der foreligger ikke overbevisende evidens for, at rygning og psykiske forhold har betydning.

Mammacancer (MC) er med over 4.000 nye tilfælde om året den hyppigste maligne sygdom blandt danske kvinder og udgør sammen med lungecancer den cancerform, flest kvinder dør af. Den gennemsnitlige livstidsrisiko, dvs. fra fødslen til 80-årsalderen, vil for en dansk kvinde, som fødes i dag, være 10%, hvis de aldersspecifikke incidensrater i fremtiden forbliver, som de er i dag. Da incidensen af MC har været støt stigende i mere end 40 år med en stigningstakt på 2-3% pr. år [1], er der både blandt fagfolk og i befolkningen stor interesse for at afdække årsagerne til sygdommen og til denne stigning.

Det angives ofte, at årsagen til brystkræft ikke kendes, og at man ligeledes ikke kan forklare den stigende udbredelse af sygdommen. Således har man i tidligere danske undersøgelser ikke kunnet forklare den stigende incidens ud fra ændringer i risikofaktorer [1, 2]. De seneste ti år er der kommet en del ny viden om risikofaktorer for MC. Formålet med denne artikel er at redegøre for disse etablerede risikofaktorer (Tabel 1).

Risikofaktorer for udvikling af MC

Medfødt disposition

En befolkningsgruppes samlede risiko for udvikling af en cancersygdom kan beskrives ved arvelige forhold samt ved summen af negative og positive eksogene påvirkninger. Ved omkring en fjerdedel af alle tilfælde af MC indgår en genetisk disposition. Dette estimat er fremkommet ved at beregne forskellen i risiko mellem mono- og dizygote tvillinger, hvor den ene tvilling får MC [4]. Dette må ikke forveksles med de relativt sjældne tilfælde, hvor der kan identificeres en defekt i et enkelt gen, f.eks. BRCA1- eller BRCA2-mutationer, der kun udgør en mindre andel af de tilfælde, der udløses af en arvelig disposition. Den samlede arvemasse i befolkningen ændres kun meget langsomt. Der er derfor ingen umiddelbar grund til at antage, at ændringer i arvemassen bidrager i noget væsentligt omfang til den observerede stigning i forekomsten af sygdommen. Analyser peger dog på, at halvdelen af alle tilfælde af mammacancer optræder hos 12% af befolkningen, og en nærmere afklaring af dette fænomen vil åbne muligheder for en mere målrettet screening og forebyggelse [5].

Ud over en genetisk disposition foreligger der også holdpunkter for, at høj fødselsvægt kan udgøre en medfødt risikofaktor for specielt præmenopausal mammacancer [6]. Sammenhængen forklares indtil videre med, at mødre til piger med høj fødselsvægt i graviditeten har haft et højere hormonspejl end gravide, hvis børn har mindre fødselsvægt. Østrogenspejlet har betydning for placentas udvikling, som igen determinerer barnets størrelse. Disse fund tyder således på, at føtal eksposition af det umodne mammaanlæg for østrogen kan påvirke risikoen for MC flere årtier senere i kvindens voksenliv.

Der er også konstateret, at høje kvinder har en øget risiko for MC [3]. Årsagen til denne sammenhæng kendes ikke, men i en nyere dansk undersøgelse peges der på, at vækstmønsteret allerede tidligt i livet kan være afgørende [6].

Risikofaktorer relateret til reproduktion og hormonpåvirkning

Sygdommen er 200 gange hyppigere blandt kvinder end blandt mænd, og kvinder uden ovariefunktion har en næglige-