

Strategier for udredning og behandling af dyspepsi

Læge Dorte Ejl Jarbøl, læge Hans Christian Kjeldsen & professor Ove B. Schaffalitzky de Muckadell

Syddansk Universitet, Forskningsenheden for Almen Praksis i Odense, Odense Universitetshospital, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S, og Aarhus Universitet, Institut og Forskningsenhed for Almen Medicin

Resumé

Dyspepsi er et heterogent symptomkompleks, der dækker over smerte og ubehag i den øvre del af abdomen. Selv om området er genstand for stor opmærksomhed, er der ikke konsensus om den optimale udrednings- og behandlingsstrategi. Den mest anvendte strategi i behandlingen af ikkeundersøgt dyspepsi i almen praksis er empirisk behandling med antisekretorisk medicin, med efterfølgende endoskopi for nonrespondere. Noninvasiv test for *Helicobacter pylori* (Hp) efterfulgt af eradikationskur til Hp-positive (Hp-test-and-treat) er en strategi, der anbefales i flere *guidelines* til yngre patienter. Endoskopi er den diagnostiske guldstandard, og nogle klinikere argumenterer for, at behandling af dyspepsi ideelt set skal baseres på en endoskopisk diagnose. Der er videnskabeligt belæg for, at Hp-test-and-treat-strategien er lige så effektiv som endoskopibaseret behandling og mere effektiv end antisekretorisk behandling alene for yngre patienter. Der er dog stadig usikkerhed om, hvorvidt strategierne kan ekstrapoleres til almen praksis-populationen.

Dyspepsi er et heterogent symptomkompleks, der dækker over smerte og ubehag i den øvre del af abdomen. Området er genstand for stor opmærksomhed, og den optimale udrednings- og behandlingsstrategi er der endnu ikke konsensus om.

En række veldefinerede tilstande og sygdomme kan være årsag til dyspepsi. De væsentligste er ulcussygdom, gastro-øsofageal reflux uden og med endoskopiverificeret øsofagitt og cancer ventriculi. Andre årsager kan være colelitiasis, pancreatitis chronica, cancer pancreatis, medicin- eller alkoholinduceret dyspepsi, metaboliske forstyrrelser, intestinal iskæmi m.fl. [1]. I undersøgelser baseret på endoskopi har man imidlertid vist, at det højst er 30-40% af patienterne, der har en påviselig organisk årsag til deres gener [2, 3]. Over halvdelen af patienterne har efter endoskopi fortsat dyspepsi af ukendt årsag, og de rubriceres som havende funktionel dyspepsi. Dette er antagelig en ætiologisk og patofysiologisk heterogen gruppe. Formodede mekanismer omfatter dysmotilitet, ændret visceral følsomhed, ændrede intestinogastriske reflekser og fysiologisk stress [4].

Dyspepsi er hyppigt forekommende, hver fjerde person vil inden for et år have dyspeptiske symptomer. Livstidsprævalensen opgøres i forskellige undersøgelser til 20-50% [5]. I almen praksis udgøres 2-5% af konsultationerne af patienter med dyspepsi [6]. Området er forbundet med store udgifter i form af mange sygedage, lægekontakter og undersøgelser [7] og ikke mindst store udgifter til medikamentel behandling [8]. De fleste dyspepsipatienter behandles i almen praksis [6, 9, 10], hvor den primære opgave er at identificere de patienter, hos hvem symptomerne dækker over en alvorlig lidelse. Symptomer alene er dog ikke velegnet til at forudsige objektive fund, idet undersøgelser har vist, at hverken praktiserende læger eller gastroenterologer med fornøden sikkerhed er i stand til at forudsige endoskopifund på basis af sygehistorier [2, 11, 12].

Definitionen af dyspepsi er, trods flere forsøg på at opnå konsensus [13, 14], ikke præcis og entydig. De største forskelle på definitionerne er, hvorvidt refluxsymptomer inkluderes, hvilket bl.a. får betydning for studier, hvor man undersøger prævalensen af og lægekontakt for dyspepsi. En af grundene til det brede interval, prævalensen af dyspepsi dækker over, er variation i definition af symptomer [5]. Specielt i forskningsmæssig sammenhæng er der i de senere år fokuseret stærkt på at adskille patienter med dominerende refluxsymptomer fra patienter med dyspepsi [14].

Mange modstridende udfald af kliniske studier kan tilskrives, at forskellige dyspepsidefinitioner har været anvendt. Imidlertid er denne skelnen mellem dyspepsi og refluxsygdom fortsat kontroversiel, idet der er et stort symptomoverlap. Endvidere er anvendeligheden af den symptom baserede refluxdefinition ikke testet i den uselekterede gruppe af dyspepsipatienter i almen praksis, og endelig har man i studier vist, at symptomer kan variere over tid for den samme patient [15].

I håndteringen af dyspepsipatienterne skelnes der imellem, om patienterne i forvejen er undersøgt med endoskopi. Ikkeundersøgt dyspepsi refererer til patienter med nye eller tilbagevendende dyspeptiske symptomer, hvor der endnu ikke er foretaget nogen udredning, og må ikke forveksles med funktionel dyspepsi.

Formålet med denne artikel er at diskutere forskellige strategier til håndtering af patienter med ikkeundersøgt dyspepsi, samt faktorer af betydning for valg af udrednings- og behandlingsstrategi. Studier omhandlende epidemiologi, almen praksis' relation til dyspepsiudredning, endoskopiske diagnoser og evalueringer af udrednings- og behandlingsstrategier vil blive diskuteret. Der er søgt i MEDLINE på kombinationer af termerne *dyspepsia, epidemiology, primary health care, diagnosis og randomised controlled trials*.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Faktorer af betydning for valg af udrednings- og behandlingsstrategi**Alarmsymptomer og alder**

Alder bruges ofte til at identificere patienter med øget risiko for cancersygdom [1]. I de fleste *guidelines* anbefaler man, at dyspepsipatienter over 45-55 år henvises til endoskopi, bl.a. med det formål at diagnosticere øvre gastrointestinal cancer-sygdom. I flere studier har man fundet, at prævalensen af gastrointestinal cancer blandt patienter under 55 år er yderst lav [16]. I Danmark er 2-5% af de incidente tilfælde af ventrikelcancer i perioden 1994-1999 diagnosticeret blandt patienter yngre end 45 år (Cancer i tal: www.cancer.dk). Der er enighed om, at et eller flere alarmsymptomer (utilsligede væggtab, persisterende opkastninger, dysfagi, blødning, anæmi og abdominal udfyldning) altid bør foranledige endoskopi [17].

Hvad har fået patienten til at søge læge?

Vi ved, at prævalensen af dyspepsi er høj (20-50%), men at kun mellem en fjerdedel og halvdelen af disse patienter søger læge for deres symptomer [18]. En undersøgelse fra almen praksis i England viste, at underliggende bekymring for alvorlig sygdom var en af hovedårsagerne til at søge læge [19]. I andre undersøgelser har man vist sammenhæng med symptomernes sværhedsgrad eller varighed, sygdom blandt familie eller venner, lavere social klasse, angst og højere alder [20].

Økonomi - omkostningseffektivitet

Der er publiceret adskillige teoretiske beslutningsanalyser, hvor omkostningseffektivitet af forskellige udrednings- og behandlingsstrategier sammenlignes. I flere studier konkluderer man, at en noninvasiv tilgang i form af empirisk antisekretorisk behandling eller noninvasiv test for *Helicobacter pylori* (Hp) er den mest omkostningseffektive [21, 22].

Valget af udrednings- og behandlingsstrategi for dyspepsipatienten kan således bygge på kendskab til videnskabelige undersøgelser, økonomiske overvejelser om undersøgelser og medicin, sværhedsgrad af patientens symptomer, patientens

egne ønsker og overvejelser om sygdom, men også på lokale aftaler om udrednings- og behandlingsprogrammer, adgang til undersøgelsesfaciliteter, lægens egne erfaringer, forhold i praksis, lægens ønske om at gøre noget for sin patient m.m. Den relative betydning af alle disse faktorer er ukendt.

Strategier til håndtering af ikkeundersøgt dyspepsi (Tabel 1)

Se an uden diagnostik eller behandling er en mulighed, der bygger på information, rådgivning og beroligelse af patienten. Hvor meget denne strategi bruges, ved vi ikke, men mange dyspeptiske episoder remitterer spontant - og en alvorlig bagvedliggende patologi er sjælden [10].

Empirisk behandling med antisekretorisk medicin er hyppigt anvendt. I flere studier beskrives, at 75-90% af patienterne får en recept på syrehæmmende medicin ved første henvendelse med dyspepsi [6, 23, 24] - en strategi, der til stadighed sættes til debat, ikke mindst set i lyset af det støt stigende forbrug af antisekretorisk medicin (forbruget af protonpumpeinhibitorer (PPI) er steget med ca. 150% i perioden 1997-2002; Lægemiddelstyrelsens Lægemiddelstatistik). I et Cochrane-review [25] beskrives et bedre symptomrespons på PPI end på placebo, antacida og H₂-receptor-antagonister (H₂RA) for ikkeundersøgte dyspepsipatienter. Responsraten på H₂RA eller antacida er på ca. 40% med en yderligere effekt af PPI på ca. 20%. I en nylig publiceret undersøgelse blev patienter med ikkeundersøgt dyspepsi randomiseret til henholdsvis seks ugers PPI-behandling og seks ugers placebo-behandling. Patienterne blev henvist til endoskopi ved manglende symptomatisk respons eller ved symptomrecidiv. Ved etårsopfølgningen var der ingen signifikant forskel på andelen af endoskoperede patienter i de to grupper. Henholdsvis 52% og 59% af patienterne blev endoskoperet i opfølgningsperioden [26].

Den empiriske behandling med antisekretorisk medicin er i flere studier blevet sammenlignet med primær endoskopi [27-29]. *Bytzer et al* fandt ikke den empiriske behandling med H₂RA omkostningseffektiv sammenlignet med primær endo-

Tabel 1. Udrednings- og behandlingsstrategier

	Fordele	Ulemper
Se an uden behandling	Patienter med milde, selvlimiterende symptomer undgår behandling	Forsinker diagnose af evt. organisk sygdom
Empirisk behandling med syrehæmmende medicin	Patienter med milde, selvlimiterende symptomer undgår videre udredning. God effekt på refluxsymptomer	Forsinker diagnose af evt. organisk sygdom. Ikke økonomisk, hvis endoskopi blot udsættes, eller unødvendigt langtidsbrug af syrehæmmende medicin opretholdes
<i>Helicobacter pylori</i> -test-and-treat	Hp-positive patienter med peptisk ulcussygdom vil profitere af behandlingen. Reducerer forbrug af endoskopi og medicinforbrug	Patienter uden ulcussygdom bliver behandlet med eradikationskur. Disse vil have meget beskedne symptomatisk effekt
Primær endoskopi	Størst diagnostisk sikkerhed og dermed mulighed for at indrette behandlingen herefter - muligvis med nedsat forbrug af medicin til følge. Øget patienttilfredshed	Invasiv undersøgelse. Omkostningstung (to tredjedele af undersøgelserne er normale)

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

skopi, bl.a. begrundet med et større H₂RA-forbrug og fordi en stor del af patienterne i den prøvebehandlede gruppe alligevel senere fik foretaget endoskopi [27]. I en randomiseret undersøgelse af dyspepsipatienter >50 år kunne der påvises et halvt så stort forbrug af PPI hos gruppen, der primært blev endoskoperet, som hos patienter, der startede med empirisk antisekretorisk behandling [28]. I et tredje studie resulterede den empiriske behandling med PPI i lavere omkostninger – primært pga. færre endoskopier [29]. I en metaanalyse af endoskopi versus empirisk behandling i Cochrane-review'et [25] fandt man ingen signifikant forskel i symptomatisk respons, målt som symptomfrihed ved opfølgning (relativ risiko (RR) = 0,89 (95% konfidensinterval (CI) 0,77-1,02)).

Primær noninvasiv test for Helicobacter pylori med efterfølgende eradikationskur til Hp-positive (*Hp-test-and-treat*) anbefales af flere specialistgrupper til yngre patienter med ikkeundersøgt dyspepsi [1, 30]. Strategien er i flere randomiserede undersøgelser fundet at være mere omkostningseffektiv end primær endoskopi [31-33]. Rationalet for *Hp-test-and-treat*-strategien er, at nogle af patienterne med ikkeundersøgt dyspepsi ved første henvendelse vil have Hp-positiv peptisk ulcussygdom og derfor profiterer af behandling af Hp-infektionen. I et nylyt publiceret studie fandt man, at *Hp-test-and-treat*-strategien, sammenlignet med empirisk antisekretorisk behandling [34] hos dyspepsipatienter <45 år, havde en gunstig effekt på symptomer og kunne reducere antallet af endoskopier. Den faldende prævalens af Hp-infektionen og dermed faldende andel af Hp-positive ulcera [35] giver imidlertid anledning til spekulationer om, hvorvidt dette også vil gælde i fremtiden [36].

Endoskopi 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 [10]. Undersøgelser peger endvidere på, at endoskopi kan give en øget tryghed for såvel læge som patient [37].

Diskussion

PPI-behandling som diagnostisk test til afklaring af, om en patient lider af syrerelateret dyspepsi, har været foreslået. Da der imidlertid er høj placeborespons blandt patienter med funktionel dyspepsi (56%, spændvidde 5-90%) [4], kan et positivt prøvebehandlingsresultat ikke anvendes til at skelne imellem funktionel dyspepsi og forskellige typer af organisk dyspepsi.

Rationalet for empirisk »prøvebehandling« er bl.a., at brug af antisekretorisk behandling før endoskopi kan bruges som et filter til frasortering af patienter, der bliver asymptomatiske uden brug af invasive undersøgelser [38]. Såfremt den empiriske behandling blot udskyder, men ikke forhindrer endoskopi, vil dette imidlertid ikke være en omkostningseffektiv strategi. Risikoen for, at patienterne fortsætter i et unødvendigt langtidsforbrug af syrehæmmende medicin, vejer også tungt i de sundhedsøkonomiske overvejelser. For at primær endoskopi kan få en positiv indflydelse på medicinforbruget, kræves det

- Den mest anvendte strategi i behandlingen af ikkeundersøgt dyspepsi i almen praksis er empirisk behandling med antisekretorisk medicin, med efterfølgende endoskopi for nonrespondere.
- *Helicobacter pylori* (Hp)-test-and-treat ser i øjeblikket ud til at være lige så effektiv som endoskopibaseret behandling og mere effektiv end antisekretorisk behandling alene for yngre patienter.
- Brug af farmakoterapi kan optimeres ved at basere behandlingen af dyspepsi på endoskopisk diagnose eller Hp-status og på evidensbaseret terapivalg og behandlingsindikation.

imidlertid, at patienter med påvist funktionel dyspepsi ikke fortsætter med et medicinforbrug, der ikke er evidens for. Antisekretorisk behandling har en terapeutisk gevinst på 10-20% i forhold til placebo ved funktionel dyspepsi, og der er ingen evidens for, at PPI er mere effektive end H₂RA [4].

For patienter med Hp-positiv ulcussygdom vil empirisk antisekretorisk behandling ikke være et optimalt behandlingsvalg, idet over halvdelen vil recidivere inden for et år ved heling på antisekretorisk behandling alene, hvorimod eradikation af Hp-infektionen reducerer ulcusrecidiv til nogle få procent [39].

I den uselekerede dyspepsipopulation i almen praksis vil 40-45% af patienterne med en positiv Hp-test have et peptisk ulcus [32]. Ved anvendelse af *Hp-test-and-treat*-strategien på ikke undersøgt dyspepsi vil en del patienter uden ulcussygdom blive behandlet med eradikationskur. Disse vil have en beskedent effekt af behandlingen. I et Cochrane-review [40] fandt man en lille symptomatisk effekt af Hp-eradikation til patienter med funktionel dyspepsi (relativ risikoreduktion 9% i forhold til placebo (95% CI: 4%-14%)).

Konklusion

Af ovenstående ses, at den ideelle udrednings- og behandlingsstrategi for ikkeundersøgt dyspepsi endnu ikke er helt klarlagt. Baseret på den nuværende viden på området ser *Hp-test-and-treat* i øjeblikket ud til at være lige så effektiv som endoskopibaseret behandling og mere effektiv end antisekretorisk behandling alene blandt yngre patienter. Der er dog stadig usikkerhed om strategierne for almen praksis-populationen [25]. Brug af farmakoterapi kan formentlig optimeres ved at basere behandlingen på endoskopisk diagnose eller Hp-status og på evidensbaseret terapivalg og behandlingsindikation.

Korrespondance: Dorte Ejg Jarbol, Forskningsenheden for Almen Praksis i Odense, Winsløwparken 19, 3., DK-5000 Odense C.
E-mail: djarbol@health.sdu.dk

Antaget: 8. juni 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Litteratur

- Talley NJ, Axon A, Bytzer P et al. Management of uninvestigated and functional dyspepsia: a Working Party report for the World Congresses of Gastroenterology 1998. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1135-48.
- Hansen JM, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. Management of dyspeptic patients in primary care. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:799-805.
- Heikkinen M, Pikkarainen P, Takala J et al. Etiology of dyspepsia: four hundred unselected consecutive patients in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:519-23.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;231:3-8.
- Heikkinen M, Pikkarainen P, Takala J et al. General practitioners' approach to dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:648-53.
- Nyren O, Lindberg G, Lindstrom E et al. Economic costs of functional dyspepsia. *Pharmacoeconomics* 1992;1:312-24.
- Westbrook JI, Duggan AE, McIntosh JH. Prescriptions for antiulcer drugs in Australia: volume, trends, and costs. *BMJ* 2001;323:1338-9.
- Meineche-Schmidt V, Jørgensen T. Fluctuation in dyspepsia subgroups over time. *Dig Liver Dis* 2002;34:332-8.
- Bytzer P. How should new-onset dyspepsia be managed in general and specialist practice? *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998;12:587-99.
- Westbrook JI, McIntosh JH, Duggan JM. Accuracy of provisional diagnoses of dyspepsia in patients undergoing first endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001;53:283-8.
- Bytzer P, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB et al. Predicting endoscopic diagnosis in the dyspeptic patient. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:118-25.
- Management of dyspepsia: report of a working party. *Lancet* 1988;1:576-9.
- Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45 (suppl 2):II37-II42.
- Agreus L, Svardsudd K, Nyren O et al. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995;109:671-80.
- Breslin NP, Thomson AB, Bailey RJ et al. Gastric cancer and other endoscopic diagnoses in patients with benign dyspepsia. *Gut* 2000;46:93-7.
- Madsen LG, Bytzer P. The value of alarm features in identifying organic causes of dyspepsia. *Can J Gastroenterol* 2000;14:713-20.
- Westbrook JI, McIntosh J, Talley NJ. Factors associated with consulting medical or non-medical practitioners for dyspepsia: an Australian population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1581-8.
- Lydeard S, Jones R. Factors affecting the decision to consult with dyspepsia: comparison of consultants and non-consultants. *J R Coll Gen Pract* 1989;39:495-8.
- Koloski NA, Talley NJ, Huskic SS et al. Predictors of conventional and alternative health care seeking for irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:841-51.
- Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA et al. Alternative management strategies for patients with suspected peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1995;123:260-8.
- Laheij RJ, Severens JL, Jansen JB et al. Management in general practice of patients with persistent dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:563-7.
- Bodger K, Daly MJ, Heatley RV. Prescribing patterns for dyspepsia in primary care: a prospective study of selected general practitioners. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:889-5.
- Huang J, Lam SK, Malfertheiner P et al. Has education about Helicobacter pylori infection been effective? *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:512-20.
- Delaney BC, Innes MA, Deeks J et al. Initial management strategies for dyspepsia. (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Rabeneck L, Soucek J, Wristers K et al. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of proton pump inhibitor therapy in patients with uninvestigated dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3045-51.
- Bytzer P, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Empirical H2-blocker therapy or prompt endoscopy in management of dyspepsia. *Lancet* 1994;343:811-6.
- Delaney BC, Wilson S, Roalfe 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.
- Laheij RJ, Severens JL, Van de Lisdonk EH et al. Randomized controlled trial of omeprazole or endoscopy in patients with persistent dyspepsia: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1249-56.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
- McCull KE, Murray LS, Gillen D et al. Randomised trial of endoscopy with testing for Helicobacter pylori compared with non-invasive H pylori testing alone in the management of dyspepsia. *BMJ* 2002;324:999-1002.
- Lassen AT, Pedersen FM, 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.
- Arents NL, Thijs JC, van Zwet AA et al. Approach to treatment of dyspepsia in primary care: a randomized trial comparing "test-and-treat" with prompt endoscopy. *Arch Intern Med* 2003;163:1606-12.
- Manes G, Menchise A, De Nucci C et al. Empirical prescribing for dyspepsia: randomised controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment. *BMJ* 2003;326:1118.
- Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K et al. Helicobacter pylori infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1834-40.
- Ladabaum U, Chey WD, Scheiman JM et al. Reappraisal of non-invasive management strategies for uninvestigated dyspepsia: a cost-minimization analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1491-501.
- Rabeneck L, Wristers K, Soucek J et al. Impact of upper endoscopy on satisfaction in patients with previously uninvestigated dyspepsia. *Gastrointest Endosc* 2003;57:295-9.
- Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Dyspepsia management in primary care: a decision analysis of competing strategies. *Gastroenterology* 2002;122:1270-85.
- Leodolter A, Kulig M, Brasch H et al. 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.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.