



Legemiddelbehandling av funksjonell dyspepsi

Funksjonell dyspepsi utgjør 2–3 % av konsultasjonene i allmennpraksis og er henvisningsgrunn hos 30–50 % av pasientene som får utført gastroskopi. Til tross for at det lenge har hersket usikkerhet omkring effekten av medikamenter ved tilstanden, benyttes medikamentell behandling hyppig, spesielt syresekresjonshemmere. En liknende situasjon har vi hatt når det gjelder behandling mot *Helicobacter pylori* ved funksjonell dyspepsi. En rekke store og gode studier har de siste årene bidratt til en viss avklaring.

Dyspepsi betyr dårlig fordøyelse. Blant leger har det vært vanlig å bruke begrepet om plager man tror kommer fra øvre fordøyelseskanal. Ifølge internasjonal konsensus defineres dyspepsi som smerter eller ubehag sentralt i øvre del av abdomen (1). Ubehag kan være oppfylthet, oppblåsthet, tidlig metthet eller kvalme. Funksjonell dyspepsi foreligger når plagene er vedvarende eller tilbakevendende og man ikke finner årsaken. For å utelukke at symptomene skyldes et irriterende tarm-syndrom stiller man krav om at symptomene ikke skal være sterkt relatert til defekasjon eller endringer i avføringsform eller hyppighet.

I befolkningen rapporterer 25–40 % dyspepsi, men bare en knapp tredel har konsultert lege for plagene (2). Av pasientene som henvises til gastroskopi for dyspepsi har 30–50 % funksjonell dyspepsi. 2–3 % av konsultasjonene i allmennpraksis dreier seg om denne tilstanden.

Mer enn halvparten av pasientene med funksjonell dyspepsi har også reflukssymptomer som halsbrann og sure oppstøt. Pasienter med reflukssymptomer som dominerende eller eneste plage, har reflukssykdom og ikke funksjonell dyspepsi (1). Man har forsøkt å dele inn funksjonell dyspepsi i ulcuslik, reflukslig eller dysmotilitetslik type på grunnlag av symptomprofilen, men det har gitt betydelig overlapp og har vært lite nyttig. En inndeling med bakgrunn i det dominerende symptom er mer lovende.

Syresekresjonshemmere

Vi har i dag to typer syresekresjonshemmere, histamin₂-reseptor-antagonister (H₂-blokkere) og protonpumphehemmere. Midlene av den sistnevnte typen er de mest potente

Hermod Petersen

hermod.petersen@medisin.ntnu.no

Gastroenterologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim

og H₂-blokkere belastes dessuten av toleranseutvikling. H₂-blokkere har imidlertid en betydelig raskere innsettende effekt, noe som er en fordel i forbindelse med behandling ved behov.

En av årsakene til at syresekresjonshemmere brukes mye ved funksjonell dyspepsi, er sannsynligvis troen på et patofysiologisk fellesskap med ulcussykdommen. Funksjonell dyspepsi er imidlertid ikke karakterisert av hypersekresjon av syre, pasientene har ikke økt risiko for å utvikle fremtidig ulcussykdom og de har også andre psykososiale karakteristika (3).

I et stort antall studier har man undersøkt effekten av H₂-blokkere ved funksjonell dyspepsi. Studiene har ofte vært små og resultatene motstridende. Figur 1 illustrerer resultatene fra to metaanalyser (4, 5) og en enkeltstudie (6). En metaanalyse (4) konkluderer

imidlertid med at H₂-blokkere har en statistisk signifikant, men beskeden klinisk effekt. En liknende konklusjon kan trekkes for omeprazol (6). Komplette symptomlindring etter fire ukers behandling, ble oppnådd hos 38 % med omeprazol (20 mg daglig) og hos 28 % med placebo (p = 0,002). Når pasientene ble gruppert på grunnlag av det dominerende symptom, som ulcuslik, reflukslig eller dysmotilitetslik dyspepsi, ble det funnet statistisk signifikant effekt av omeprazol kun hos dem med ulcus- og reflukslig funksjonell dyspepsi (fig 1). Effekten var uavhengig av H pylori-status. I en annen stor studie (7) ble det funnet en liknende beskeden effekt av omeprazol, men kun hos pasienter med H pylori. Dette kan skyldes at omeprazol har en sterkere syrehemmende effekt hos pasienter som er H pylori-positive. En større andel med oversett ulcussykdom hos H pylori-positive, kan også være en forklaring.

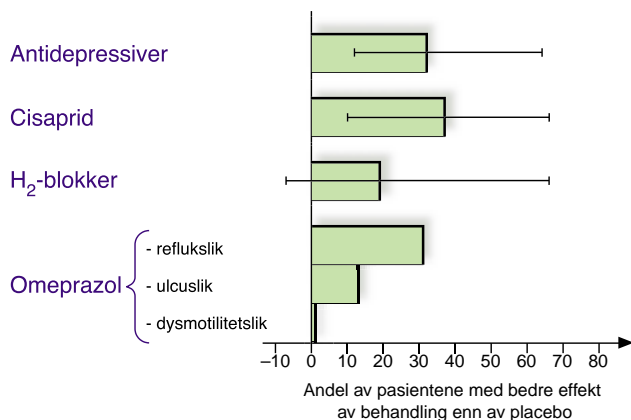
Kun en beskeden andel av av pasientene med funksjonell dyspepsi synes altså å ha glede av syresekresjonshemmende behandling, enten man bruker H₂-blokker eller protonpumphehemmer (fig 1). Sannsynligvis er det pasienter med oversett ulcus- eller reflukssykdom som responderer. Talley og medarbeidere (6) fant kun effekt av omeprazol hos pasienter med refluks- eller ulcuslik funksjonell dyspepsi og ikke hos dem med symptomer forenlig med motilitetsforstyrrelse. Selv om funksjonell dyspepsi ikke skal omfatte pasienter med reflukssykdom, håndheves dette ikke alltid tilfredsstillende (6, 7). Mange pasienter med reflukssykdom har dessuten atypiske eller lite uttalte symptomer. Det kan også tenkes at pasienter med ulcussykdom ikke hadde ulcus på tidspunktet for endoskopien eller det kan ha blitt oversett. Selv en erfaren endoskopør vil overse 2–4 % av sårene. Det kan imidlertid ikke helt utelukkes at det finnes en subgruppe blant pasientene med funksjonell dyspepsi, med spesiell overfølsomhet for syre i ventrikkelen eller duodenum (8).

Behandling mot H pylori

Mange har tatt det for gitt at det er en sammenheng mellom infeksjon med H pylori og funksjonell dyspepsi. De første behandlingsstudiene var dårlige og preget av motstridende funn. En rekke nylige, store og gode studier viser at det er lite å oppnå symptomatisk ved å behandle pasienter med funksjonell dyspepsi for en infeksjon med

Hovedbudskap

- Mange pasienter med funksjonell dyspepsi trenger ingen annen behandling enn en beroligende forklaring. Medikamentell behandling vil hos de fleste ikke ha noen effekt
- Sannsynligheten for effekt av en syresekresjonshemmer er størst hos pasienter med symptomer på refluks- eller ulcussykdom. Hvis det ikke foreligger holdepunkter for oversett ulcussykdom, er det liten sannsynlighet for at H pylori-positive pasienter vil ha umiddelbar nytte av behandling mot infeksjonen
- Et tilfredsstillende effektivt og bivirkningsfritt prokinetisk medikament er for tiden ikke tilgjengelig. Antidepressiver bør foreløpig reserveres til pasienter med langvarige og sterke smerter



Figur 1 Andel av pasientene med funksjonell dyspepsi med bedre nytte av medikamentell behandling enn av placebo. Beregnet gjennomsnitt og spredning med bakgrunn i studier inkludert i metaanalyser for antidepressiver (5), cisaprid (4) og H₂-blokkere (4). Gjennomsnittsverdiene er beregnet uten korreksjon for antall pasienter. Arbeidene med antidepressiver omfatter først og fremst pasienter med irriterabel tarm-syndrom. For omeprazol er andelen fra en enkelt studie (6). Pasientene ble klassifisert på grunnlag av det mest dominerende symptom som ulcuslik (epigastriske smerter, n = 708), reflukslik (reflukssymptomer, n = 143) eller dysmotilitetslik (typer epigastrisk ubehag, n = 291) funksjonell dyspepsi

H pylori (9). De få pasientene som eventuelt har effekt av slik behandling, er sannsynligvis de som har en oversett ulcussykdom. Tilleggsargumenter for å forsøke behandling mot H pylori er at man reduserer risikoen for fremtidig ulcussykdom og trolig også ventrikkeltumor. Det finnes likevel også motforestillinger mot utstrakt bruk av behandling mot H pylori, og kanskje burde de økologiske aspektene veie tyngst (10).

Motilitetsstimulerende medikamenter

Det vi vet om patofysiologien ved funksjonell dyspepsi tilsier at motilitetsstimulerende medikamenter burde ha effekt. Mange pasienter har forsinket ventrikkeltømming, forstyrret reseptiv ventrikkelrelaksasjon i forbindelse med måltid og økt ventrikkelfølsomhet for ballongdilatasjon (3). Resultatene med dopaminantagonistene metoklopramid og domperidon har vært skuffende, men bedre effekt har vært vist av den partielle serotonin (5-HT₄)-reseptor-antagonisten cisaprid. En ny metaanalyse (4) konkluderer med at prokinetiske medikamenter har bedre effekt enn placebo og trolig også bedre effekt enn H₂-blokkere (fig 1). Cisaprid har dessverre nylig vist seg å kunne gi alvorlige hjertearytmier hos disponerte individer (11) og bør derfor bare benyttes unntaksvis.

Antidepressiver

Trisykliske antidepressiver har vært mye brukt både ved irriterabel tarm-syndrom og funksjonell dyspepsi. En metaanalyse (5) konkluderer med at antidepressiver har effekt ved disse tilstandene, men at minst tre pasienter må behandles for at én skal oppleve bedring (fig 1). En studie med det tetra-

sykliske antidepressivet mianserin knytter ny optimisme til denne typen behandling (12). Arbeidet omfattet 49 pasienter med irriterabel tarm-syndrom eller funksjonell dyspepsi som ble behandlet i sju uker med maksimalt 120 mg daglig eller placebo. Pasienter med psykopatologiske funn eller initial respons på placebo ble ekskludert. Pasientene som fikk mianserin opplevde betydelig mindre mageplager enn de som hadde fått placebo, og effekten vedvarte fire uker etter seponering. En subgruppeanalyse gav ingen holdepunkter for forskjell mellom irriterabel tarm-syndrom og funksjonell dyspepsi. Til tross for den høye dosen ble det registrert lite bivirkninger. Diagnosene var blitt stilt av gastroenterolog, og alle pasientene hadde hatt plager i minst 12 måneder. Det er noe usikkert om resultatene også har gyldighet for de pasientene som allmennpraktikeren møter.

Hva gjør man i praksis?

Sannsynligheten for at en pasient med funksjonell dyspepsi vil ha nytte av medikamentell behandling, er i utgangspunktet ikke stor. Det bør derfor vurderes grundig om det er behov for slik behandling. En stor andel av pasientene som oppsøker lege pga. funksjonell dyspepsi, er først og fremst redd for alvorlig sykdom og trenger ofte bare en beroligende forklaring.

For å forsøke syresekresjonshemmer bør symptomene gi visse holdepunkter for ulcus- eller refluksykdom. I sistnevnte tilfelle vil pasienten oftest greie seg med H₂-blokker tatt ved behov. Er man i tvil om pasienten har en syrerelatert tilstand, kan 1–2 ukers prøvebehandling med en protonpum-

pehemmer være verdt et forsøk. Ved entydig positiv eller negativ respons er utsagnsverdien stor. Behandling av en påvist H pylori-infeksjon har liten sjanse til å lindre pasientens plager hvis ikke pasienten har en oversett ulcussykdom. Pga. risikoen for hjertearytmier er cisaprid i dag vanligvis ingen aktuell behandling. Antidepressiver bør foreløpig trolig reserveres til pasienter med langvarige og sterke smerter.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge



Se også kunnskapspørve på www.tidsskriftet.no/quiz

Litteratur

- Talley NJ, Stanghellini V, Heading C, Koch KL, Malegalada JR, Tytgat GNJ. Functional gastroduodenal disorders. Gut 1999; 45 (suppl 11): 1137–42.
- Locke RG. Prevalence, incidence and natural history of dyspepsia and functional dyspepsia. Baillieres Clin Gastroenterol 1998; 12: 435–42.
- Berstad A. Today's therapy of functional gastrointestinal disorders – does it help? Eur J Surg 1998; 164 (suppl 583): 92–7.
- Finney JS, Kinnersley N, Hughes M, O'Bryan-Tear CG, Lothian J. Meta-analysis of antisecretory and gastrokinetic compounds in functional dyspepsia. J Clin Gastroenterol 1998; 26: 312–20.
- Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. Am J Med 2000; 108: 65–7.
- 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.
- 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. Gut 2000; 47: 473–80.
- Farup PG, Wetterhus S, Osnes M, Ulshagen K. Ranitidine effectively relieves symptoms in a subset of patients with functional dyspepsia. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 755–9.
- Moyayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Mason J, Innes M, Delaney B. Systematic review and economic evaluation of Helicobacter pylori eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. BMJ 2000; 321: 659–64.
- Midtvedt T. Helicobacter pylori – hvor mye venn og hvor mye fiende? Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 773.
- Tonini M, De Ponti F, Di Nucci A, Crema F. Review article: cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1585–95.
- Tanum L, Malt UF. A new pharmacological treatment of functional gastrointestinal disorder. A double blind placebo-controlled study with mianserin. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 318–25.