



Dyspepsi – rationel medikamentel behandling

PRAKTISK

LÆGEMIDDELINFORMATION

16. ÅRG. · NR. 8 · 1999

udsendt oktober 1999

Udgivet af
Praktiserende Lægers Organisation
og
Sygesikringens Forhandlingsudvalg

Redaktionskomite:
Uwe Jansen
Egon Juul-Andersen
Annette Bonne
Frank Ingemann Jensen
Elisabeth Thomsen

Redaktionsgruppe:
Jens Peter Kampmann
(ansvarshavende)
Hanne R. Christensen
Preben Holme Jørgensen
Sten Nørby Rasmussen
Jesper Schramm
Benedicte Vej-Hansen

Redaktionens adresse:
Lægeforeningens DADLNET-afdeling
Esplanaden 8 D
1263 København K
tlf. 35 44 81 55

Løssalg:
Lægeforeningens forlag
Postboks 93
1003 København K
Løssalg kr. 25,00
mod fremsendelse af check

Abonnement:
Den Almindelige Danske
Lægeforening
Registreringsafdelingen
Postboks 93
1003 København K
Abonnement for 1999 kr. 235,00

Sats og lay-out:
Lægeforeningens forlag

Tryk:
Mohns Bogtrykkeri

ISSN 0902-378X

Symptomer som epigastriske smerter og ubehag, kvalme, opkastning og fornemmelse af for megen mavesyre er meget hyppige årsager til kontakt til sundhedsvæsenet. Medikamentel behandling af dyspeptiske symptomer med syresekretionshæmmende midler udgør en af de mest udgiftstunge poster på Sygesikringens budget med en omsætning på skønsmæssigt ½ milliard kroner årligt.

Ifølge de såkaldte Rom-kriterier defineres dyspepsi som kronisk eller tilbagevendende smerte eller ubehag centreret i øvre abdomen. Det er vigtigt at adskille dette symptomkompleks fra gastroøsofageal reflukssygdom, hvor de dominerende symptomer er halsbrand og sur regurgitation, selvom epigastriske smerter også ofte er tilstede ved reflukssygdom.

Dyspepsi er et bemærkelsesværdigt hyppigt symptomkompleks. Punktprævalensen varierer mellem 25% og 40%, og dyspeptiske symptomer er kontaktårsagen i 3-5% af alle konsultationer i almen praksis. Adskillige studier både fra almen praksis og fra endoskopiklinikker har påvist, at ulcussygdom, refluksøsofagit og cancer kun i et mindretal af tilfældene er ætiologien til de dyspeptiske symptomer. Hos hovedparten (50-75%) af patienterne vil alle undersøgelser (fx endoskopi, ultralydsscanning, tyndtarmspassage etc) være helt normale, og disse patienter rubriceres som havende funktionel dyspepsi, tidligere kaldet non-ulcus dyspepsi. Diagnosen funktionel dyspepsi omfatter derfor dyspeptiske symptomer uden en definitiv strukturel eller biokemisk forklaring og forudsætter, at de nødvendige undersøgelser (primært endoskopi) er foretaget. Diagnosen inkluderer således patienter med *Helicobacter pylori* gastritis (uden ulcus-sygdom), gastro-duodenale motilitetsforstyrrelser, visceral hypersensitivitet og andre patofysiologiske forstyrrelser af

tvivlsom klinisk betydning, men omfatter ikke patienter, hvor halsbrand og sur regurgitation er hovedproblemet.

Det er vigtigt at skelne mellem patienten med ikke-undersøgt dyspepsi, hvor en farmakologisk intervention har karakter af prøvebehandling, og patienten med funktionel dyspepsi, hvor ulcus, øsofagit og cancer er udelukket gennem en normal endoskopi. Patientgruppen har været genstand for et stort antal klinisk kontrollerede studier af forskellige farmakologiske principper, alle afprøvet over for placebo. Sammenfattende viser disse afprøvninger et generelt højt placeborespons, ofte i størrelsesordenen 30-60%, meget varierende respons på den aktive behandling og meget få generaliserbare resultater. Særligt er kun få af disse kliniske afprøvninger foretaget i uselekterede patienter i almen praksis.

Behandling

Her skal kun omtales behandlingsmulighederne til patienter med funktionel dyspepsi.

Ikke-farmakologisk behandling

Mange dyspepsipatienter søger læge på grund af bekymring for at fejle noget alvorligt. Således angiver op til 40% af patienter henvist til endoskopi frygt for cancer som den væsentligste årsag til lægekontakt. En hensigtsmæssig håndtering af denne frygt kan udgøre den bedste behandling af de dyspeptiske symptomer. Flere undersøgelser, heriblandt et par danske, har således påvist positive effekter af et normalt endoskopi resultat. Disse patienter bruger mindre medicin, har færre sygedage, går mindre til læge og har færre symptomer. Et håndfast bevis for, at symptomerne hverken skyldes mavesår eller kræft, synes at gøre symptomerne lettere at leve med.

De fleste dyspepsipatienter har en opfattelse af, at kosten forværrer deres symptomer, og mange patienter efterspørger diætvæjledning som led i behandlingen. Der foreligger desværre ingen valide undersøgelser af den symptomatiske effekt af kostomlægning til patienter med funktionel dyspepsi. Et råd om at undgå fødevarer, der systematisk forværrer eller udløser symptomerne, er formentlig hensigtsmæssigt, men altså aldrig undersøgt.

Andre udløsende og forværende faktorer, særligt alkohol og medicinindtagelse som NSAID-præparater og acetylsalicylsyre, må eftersøges og om muligt saneres.

Farmakologisk behandling

Antacida

Der foreligger kun fire placebo-kontrollerede, randomiserede undersøgelser af effekten af et antacidum ved dyspepsi. Alle fire undersøgelser er skandinaviske, velgennemførte og entydigt negative. Antacidum har ingen symptomatisk effekt på epigastrisk smerte eller ubehag, hverken i fast dosering eller som p.n. medicinering.

Syresekretionshæmmende midler

Behandlingstraditionen ved dyspepsi hviler på symptomligheden med ulcussygdom, og særligt medikamenter, der reducerer ventriklens syresekretion, er meget anvendt. Rationalet for denne behandling er dog meget tvivlsomt. Patofysiologiske undersøgelser har ikke kunnet dokumentere formodningen om en syre-pepsinforårsaget lidelse, og de klinisk kontrollerede undersøgelser har givet meget varierende og overvejende negative resultater.

22 studier med sammenlagt mere end 2.000 patienter har sammenlignet en H₂-receptorantagonist med placebo. Behandlingsvarigheden har varieret fra 2-6 uger. Kun fem studier kunne påvise en statistisk signifikant effekt af præparatet. Metaanalyser peger på en samlet terapeutisk gevinst i størrelsesordenen 20%. Patienter,

der responderer på behandlingen, er sædvanligvis karakteriseret ved symptomer på gastro-øsofageal reflux samtidig med deres dyspeptiske symptomer. I disse studier er H₂-receptorantagonisterne cimetidin, ranitidin, famotidin og nizatidin anvendt i sædvanligt rekommanderede doseringer.

Der foreligger kun få, men til gengæld meget store og velgennemførte studier af effekten af syrepumpehæmmeren omeprazol. Den terapeutiske gevinst synes beskeden og næppe meget forskellig fra effekten af H₂-receptorantagonister. Patienter, der responderer på behandlingen, har primært symptomer i form af epigastriske smerter (snarere end ubehag) og tegn på samtidig reflux. Behandlingsvarigheden i disse studier har højst været 4 uger. Omeprazol har været afprøvet i doser på 10-40 mg daglig.

Mucosaprotektive midler

Kun tre studier har sammenlignet effekten af sukralfat med placebo ved funktionel dyspepsi. I alt 340 patienter indgik i studierne, hvor behandlingsvarigheden varierede mellem 3 og 12 uger. To af disse studier (et dansk og et islandsk/dansk studie) kunne ikke påvise effekt af behandlingen. En finsk undersøgelse påviste en symptomatisk gevinst på 21%. I disse studier anvendtes sukralfat 3-4 g daglig fordelt på 2-4 doser.

Et enkelt norsk studie har undersøgt effekten af misoprostol (en mukosaprotektiv og syresekretionshæmmende prostaglandin-analog) i 4 uger. Der var ingen forskel i symptomlindring i forhold til placebo. Misoprostol blev i dette studie anvendt i doseringen 0,4 mg 2 gange daglig i 4 uger.

Peristaltikfremmende midler

Hos mange patienter med dyspepsi kan der påvises motilitetsforstyrrelser i mave-tarmkanalen. Desværre er der en dårlig sammenhæng mellem målbare motilitetsforandringer, dyspeptiske symptomer og et evt. behandlingsrespons. Alligevel har der

været knyttet store forhåbninger til den symptomlindrende effekt af de såkaldte prokinetiske lægemidler som cisaprid.

Cisaprid, der er en partiel 5-HT₄-agonist, øger motiliteten i hele mave-tarmkanalen. I alt 25 undersøgelser har sammenlignet effekten af cisaprid med placebo. De fleste studier er desværre skæmmet af metodologiske svagheder i design og rapportering, hvilket vanskeliggør tolkningen af resultaterne. I alt cirka 1.350 patienter har deltaget i disse afprøvninger. En del af de tidlige studier rapporterer god symptomatisk effekt, men kun tre undersøgelser har rekrutteret patienter direkte i almen praksis og disse studier, inklusive en nylig dansk undersøgelse med 221 patienter, var alle med negativt resultat. Metaanalyser har peget på en mulig terapeutisk gevinst i størrelsesordenen 30-35%, men dette skal tages med store forbehold, idet resultatet næppe kan overføres til uselekterede patienter med dyspepsi i almen praksis. Cisaprid til funktionel dyspepsi anvendes i doseringen 10 mg 2-4 gange daglig i op til 6 uger.

Domperidon er primært afprøvet til patienter med kvalme og opkastning. Ved dyspepsi er effekten mere tvivlsom og ikke sikkert dokumenteret i klinisk kontrollerede undersøgelser, selvom i alt syv placebo-kontrollerede studier er publiceret. Domperidon har været anvendt i doseringen 10-20 mg 3 gange daglig i op til 4 uger.

Helicobacter pylori eradikation

Den symptomatiske effekt af antibiotisk behandling ved *Helicobacter pylori*-relateret gastritis er stærkt omdiskuteret, og en endelig afklaring er ikke nået. De senest offentliggjorte resultater tyder på en i bedste fald beskeden symptomatisk effekt med en terapeutisk gevinst i forhold til placebobehandling på højst 14% efter vellykket eradikationskur. I to store internationale afprøvninger, hver med mere end 300 patienter, var kun en femtedel af patienterne symptomfrie efter 1 år. Meget ty-

Midler mod funktionel dyspepsi.

Præparat	Vejledende døgndosis	Pris for kur i 4 uger
H₂-blokkere		
<i>Cimetidin</i>	400 mg 2×dgl.	
Aciloc, tabl. 400 mg*		52,55 kr. (60 stk.)
Acinil, tabl. 400 mg*		57,90 kr. (60 stk.)
Cimecodan, tabl. 400 mg*		52,55 kr. (60 stk.)
Cimetidin NM, tabl. 400 mg*		52,55 kr. (60 stk.)
Hocimin, tabl. 400 mg*		52,55 kr. (60 stk.)
Metinet, tabl. 400 mg*		57,90 kr. (60 stk.)
Novamet, tabl. 400 mg*		107,40 kr. (60 stk.)
Tagamet, tabl. 400 mg*		232,95 kr. (60 stk.)
<i>Famotidin</i>	40 mg 1×dgl.	
Pepcidin, tabl. 40 mg*		224,50 kr. (30 stk.)
<i>Nizatidin</i>	150 mg 2×dgl.	
Nizax, kapsler 150 mg		140,90 kr. (56 stk.)
<i>Ranitidin</i>	150 mg 2×dgl.	
Kuracid, tabl. 150 mg*		97,85 kr. (60 stk.)
Ranicodan, tabl. 150 mg*		97,85 kr. (60 stk.)
Ranitidin NM, tabl. 150 mg*		97,85 kr. (60 stk.)
Zantac, tabl. 150 mg*		234,25 kr. (60 stk.)
Syrepump hæmmere		
<i>Lansoprazol</i>	30 mg 1×dgl.	
Lanzo, enterokapsler 30 mg		214,35 kr. (28 stk.)
Lanzo, enterokapsler 30 mg Orifarm		214,35 kr. (28 stk.)
<i>Omeprazol</i>	20 mg 1×dgl.	
Losec, enterotabl. 20 mg		242,00 kr. (28 stk.)
<i>Pantoprazol</i>	40 mg 1×dgl.	
Pantoloc, enterotabl. 40 mg		214,35 kr. (28 stk.)
Peristaltikfremmende midler		
<i>Cisaprid</i>	10 mg 4×dgl.	
Cisaprid Orifarm, tabl. 10 mg		191,20 kr. (100 stk.)
Prepulsid, tabl. 10 mg		203,40 kr. (100 stk.)
Prepulsid, tabl. 10 mg Opco		200,85 kr. (100 stk.)
Prepulsid, tabl. 10 mg Paranova		200,85 kr. (100 stk.)
Prepulsid, tabl. 10 mg PharmaCoDane		200,85 kr. (100 stk.)

Priser per 20. september 1999. Patientandel, * ved ordination på recept med angivelse af »varig lidelse« eller »pensionist«.

der således på, at *Helicobacter pylori* infektionen ikke spiller nogen patofysiologisk rolle for hovedparten af patienter med funktionel dyspepsi. Når der alligevel kan være grund til at undersøge og evt. be-

handle dyspepsipatienter for *Helicobacter pylori*, er det primært med henblik på at undgå senere komplikationer til infektionen, særligt udvikling af ulcussygdom. I forbindelse med disse overvejelser må dog

indgå muligheden af at fremkalde eller forværre gastroøsofageal refluks sygdom efter eradikation af infektionen, hvad enkelte kliniske studier har antydnet. Denne hypotese er dog kontroversiel og har ikke kunnet bekræftes i nyere forskning.

Andre behandlingsprincipper

Et sandt raritetskabinet af eksotiske behandlingsmuligheder er meddelt i litteraturen. Ofte er der tale om dårligt designede og uklart rapporterede enkeltstående studier, hvor man har indtryk af, at en meget positiv behandlingseffekt primært opnås gennem en (for?) entusiastisk klinisk forskning. Blandt de rapporterede behandlingsmuligheder skal nævnes, men ikke anbefales: pancreaszymer, sulpirid, amoxicillin, amitriptylin, fedotazine (en perifer kappa-agonist), loxiglumid (en cholecystokinin-antagonist) og dimetikon.

Anbefalinger

Mange patienter, der søger læge på grund af dyspeptiske symptomer, efterspørger primært en forklaring på symptomerne, og farmakologisk behandling er bestemt ikke altid indiceret. Patienterne bør grundigt informeres om lidelsens benigne natur og beroliges med, at symptomerne ikke signalerer aktuel alvorlig sygdom.

Ved behov for symptomatisk behandling kan en kur af (2-)4 ugers varighed af et syrehæmmende medikament forsøges. Det er formentlig ikke afgørende, om der vælges en H₂-receptorblokker eller en syrepump hæmmere. Ved behandlingssvigt er der ikke indikation for at forsøge andre lægemidler inden for samme terapigruppe. I stedet kan et motilitetsfremmende middel som cisaprid forsøges – ligeledes i (2-)4 uger. *Helicobacter pylori* eradikationsbehandling bør ikke anvendes alene med henblik på at afhjælpe symptomerne.

Peter Bytzer
Medicinsk afdeling CF
KAS Glostrup

Migrænebehandling – der er andet end triptaner

Det har altid været svært at behandle migræne. Dette gælder såvel akut som profylaktisk terapi. Den patofysiologiske opfattelse af smerterne og dermed behandlingen er usikker, og der er risiko for misbrug. Den første triptan, sumatriptan, kom i 1991 og viste sig hurtigt som en effektiv anfaldsbehandling. Der var selvfølgelig bivirkninger, hvor specielt udvikling af angina pectoris og enkelte tilfælde af akut myokardieinfarkt var bekymrende, og ekg blev anbefalet før behandling hos alle patienter over 40 år. En anden bivirkning var prisen, idet en enkelt akut behandling kostede godt 100 kr. Det samme gælder efterfølgende analogpræparater.

Selv om nyere data har vist, at 50 mg oftest er lige så effektiv som 100 mg, og prisen derved er blevet mindre, er det værd at overveje, om der findes andre sammenlignelige behandlinger.

I en randomiseret, dobbeltblind placebo-kontrolleret undersøgelse (Lancet 1995;346:923) sammenlignedes det nye

lysin-acetylsalicylat givet sammen med det kvalmestillende middel metoklopramid med oral sumatriptan i behandlingen af migræneanfald. Lysin-acetylsalicylat er et meget opløseligt salt af acetylsalicylsyre med absorptionsmaksimum efter ca. 20 minutter. I denne internationale multicenterundersøgelse indgik i alt 421 patienter med migræne uden aura. Patienterne skulle behandle mindst to svære eller moderat svære migræneanfald i løbet af 8 uger. Lysin-acetylsalicylat/metoklopramid-behandlingen var lige så effektiv som oral sumatriptan, og begge var bedre end placebo. Der var signifikant færre bivirkninger ved lysin-acetylsalicylat end ved sumatriptan. I en anden kontrolleret undersøgelse (Headache J 1998;38:201) sammenlignedes tolfenamsyre i hurtigt absorberbar form med sumatriptan. Også her var medtaget en placeboarm. Undersøgelsen viste, at mens 77% af patienterne på tolfenamsyre oplevede en reduktion i migrænen, gjaldt dette for 79% af patienterne

i sumatriptangruppen (mod 29% på placebo). Her var ingen forskel på bivirkningerne. I alle kontrollerede undersøgelser præsenteres kun gennemsnitstal. Der er altid patienter, der – selv ved ens terapeutisk resultat – klarer sig bedre på den ene end den anden behandling – og omvendt.

Prisforholdene kompliceres af tilskudsforskelle. 100 mg sumatriptan koster efter tilskud ca. 25 kroner; 50 mg ca. 12 kroner. Heroverfor koster (uden tilskud) 1.620 mg lysin-acetylsalicylat (svarende til 900 mg acetylsalicylsyre) og 10 mg metoklopramid ca. 20 kroner, mens 200-400 hurtigt absorberbar tolfenamsyre (uden tilskud) koster 15-30 kroner. På grund af manglende generelt tilskud til lysin-acetylsalicylat og tolfenamsyre bliver disse behandlinger ikke billigere end sumatriptan for patienten, men i høj grad billigere for det offentlige. Dette kan imidlertid ændres. Dels kan det være, at præparaterne kan få generelt tilskud, dels vil situationen se anderledes ud efter 1. marts 2000, hvor det nye tilskudssystem træder i kraft. Efter dette system skal patienten selv betale den fulde pris for de først indkøbte 500 kroner – så her vil der – uanset tilskudsstatus i øvrigt – være penge at spare, i al fald for patienten ved køb af enten lysin-acetylsalicylatet eller tolfenamsyre.

Midler mod migræne, anfaldsbehandling

Præparat	Vejledende dosis	Pris per dosis
<i>Lysin-acetylsalicylat/metoklopramid</i>	1 pulver	
Migpriv*		20,10 kr. (6 stk.)
<i>Tolfenamsyre</i>	200-400 mg	
Migea		1,90 kr. (30 stk.)
Migea Rapid*		20,55 kr. (30 stk.)
Triptaner		
<i>Naratriptan</i>	2,5 mg	
Naragran		14,20 kr. (18 stk.)
<i>Rizatriptan</i>	10 mg	
Maxalt		16,85 kr. (18 stk.)
Maxalt Smelt		19,65 kr. (3 stk.)
<i>Sumatriptan</i>	50-100 mg	
Imigran		23,25 kr. (12 stk.)
Imigran Orifarm		21,75 kr. (12 stk.)
<i>Zolmitriptan</i>	2,5 mg	
Zomig		14,30 kr. (18 stk.)

Konklusion

Alle triptanerne kan behandle akutte migræneanfald, men de er dyre med potentielt livstruende bivirkninger. Et behandlingsalternativ kunne være enten tolfenamsyre eller en kombination af lysin-acetylsalicylat/metoklopramid, der begge i enkelte kontrollerede undersøgelser har haft en behandlingseffektivitet på linie med sumatriptan. Behandlingen bør ved svigt individualiseres, da nogle patienter reagerer bedre på den ene terapi end på den anden.

Jens P. Kampmann
H:S Bispebjerg Hospital
Medicinsk Klinik I