

Kakovost v zdravstvu/Quality in health service

PREDLOG PRIPOROČIL ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z DISPEPSIJO V SLOVENIJI

PROPOSAL FOR SLOVENIAN RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF
PATIENTS WITH DYSPEPSIA

Bojan Tepes

Zdravilišče Rogaška – Zdravstvo d. o. o., Zdraviliški trg 9, 3250 Rogaška Slatina

Ključne besede *dispepsija; diagnostične preiskave; predlog priporočil za zdravljenje; prevalenca okužbe s Helicobacterjem pylori; zaviralci protonske črpalke*

Izvleček *Dispepsija je kronična ali ponavljajoča se bolečina ali nelagodje v zgornjem delu trebuha. Med simptome sodijo tudi občutek zgodnje sitosti, občutek polnosti v zgornjem trebuhu, napihovanje, spahovanje in siljenje na bruhanje. Prevalenca dispepsije v razvitem svetu je od 15 do 25%. Vsak četrti bolnik zaradi teh težav išče pomoč osebnega zdravnika.*

Po diagnostični obdelavi (pregled, gastroskopija) lahko bolnike z dispepsijo razdelimo na skupino organske dispepsije (razjeda želodca, dvanajstnika, refluksna bolezen, rak), ki predstavljajo od 40 do 61% primerov, in funkcionalno dispepsijo. V zahodnem svetu je več kot 40% vseh letno opravljenih endoskopij zgornjih prebavil posledica obravnave bolnika z dispepsijo. Zaradi želje po zmanjšanju stroškov obstajajo v svetu priporočila za obravnavo bolnikov z dispepsijo, ki so mlajši od 45 let. Priporočila so odvisna od prevalence okužbe z bakterijo Helicobacter pylori. Pri prevalenci okužbe nad 12% se svetuje pristop »testiraj in zdravi«, v nasprotnem primeru pa se svetuje pristop empiričnega zdravljenja z zaviralci protonske črpalke.

V prispevku je predstavljen predlog priporočil, ki bi bila glede na z izsledki podprto medicino primerna za Slovenijo. Namenjena so predvsem obravnavi bolnika z dispepsijo na ravni osebnega zdravnika. Omenjene so indikacije, ki zahtevajo takojšnjo endoskopijo zgornjih prebavil. Bolnikom, ki so mlajši od 45 let in nimajo znakov alarma, je potrebno napraviti neinvazivni test prisotnosti okužbe s Helicobacterjem pylori in bolnike s pozitivnim izvidom zdraviti s kombinacijo zaviralca protonske črpalke in dveh antibiotikov.

Key words *dyspepsia; proposal for treatment; the prevalence of Helicobacter pylori infection in Slovenia; proton pump inhibitor*

Abstract *Dyspepsia is defined as chronic or recurrent pain or discomfort in the upper abdomen. Other possible symptoms are early satiety, upper abdominal fullness, bloating, belching or nausea. The prevalence of dyspepsia is between 15% and 25%. Every fourth patient seeks medical consultation. After diagnostic examinations (consultation, upper gastrointestinal endoscopy) dyspeptic patients can be separated in a group of organic dyspepsia (duodenal or gastric ulcer, gastroesophageal reflux disease, cancer), that represent 40% to 61% of patients, and in a group of functional dyspepsia. Dyspepsia accounts for more than 40% of upper gastrointestinal endoscopies performed in a year in USA. Because of cost-benefit reasons several management options for patients younger than 45 years without alarm features have been set up. When prevalence of Helicobacter pylori is more than 12% test and treat is the preferred option. When Helicobacter pylori prevalence is less than 12% empiric antisecretory therapy is recommended.*

In this article proposal for recommendations for the treatment of dyspepsia based on evidence based medicine are described. Indications for prompt endoscopy are clarified. For patients younger than 45 years without features of alarm symptoms, test and treat Helicobacter pylori is the preferred option.

Uvod

Dispepsija je po definiciji kronična ali ponavljajoča se bolečina ali neugodje, umeščeno v zgornji del trebuha. Neugodje je subjektivni občutek, ki ga lahko bolniki razlagajo tudi kot občutek zgodnje sitosti, občutek polnosti v zgornjem delu trebuha, napihovanje, spahovanje ali siljenje na bruhanje. Po definiciji sporazuma o funkcionalnih gastrointestinalnih motnjah iz Rima (1) morajo biti opisani simptomi prisotni vsaj dvanajst tednov (ni potrebno v zaporedju) v zadnjem letu dni.

Epidemiološke študije iz razvitega dela sveta poročajo o letni prevalenci dispepsije od 15 do 25%. Približno vsak četrti bolnik zaradi teh težav išče pomoč pri svojem zdravniku (2–4). Zaradi velikega števila bolnikov je obravnava bolnikov z dispepsijo posebno velik organizacijski in tudi finančni problem v vsaki državi.

Organska in funkcionalna dispepsija

Pri diagnostični obdelavi bolnikov z dispepsijo, ki vključuje vsaj klinični pregled, laboratorijske preiskave in gastroskopijo, najdemo lahko organsko bolezen (razjedo želodca, dvanajstnika, refluksni ezofagitis, rakasto bolezen želodca) v 40 do 61% primerov (5–7). Pri bolnikih, pri katerih z gastroskopijo ne najdemo patoloških sprememb, govorimo o funkcionalni dispepsiji. V ZDA letno opravijo 42% vseh gastrokopij zaradi obravnave bolnikov z dispepsijo. Priporočilo iz Rima izključuje iz definicije dispepsije bolnike s prevladujočo zgago in regurgitacijo. Kljub temu pri bolnikih s funkcionalno dispepsijo, ki jim naredijo 24-urno pH-metrijo, najdejo patološki izvid kar pri 20% bolnikov (9, 10). Drugi možni razlogi za funkcionalno dispepsijo so okužba z bakterijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), motnje v praznjenju želodca, motnje v prilagoditvi želodca na hrano, visceralna preobčutljivost, zdravila (npr. alendronat, nekateri antibiotiki, npr. eritromicin, orlistat, digitalis, acarboza ...) in psihični razlogi.

Helicobacter pylori in dispepsija

Pogostnost okužbe s *H. pylori* in pogostnost dispepsije dopuščata možnost, da je povezava med obema zgolj naključna. Številne študije so v iskanju povezav med bakterijsko okužbo in dispepsijo prišle do različnih zaključkov (11–16). Metaanalize prospektivnih kontroliranih študij so dokazale, da odstranitev okužbe z bakterijo *H. pylori* v primerjavi s placebom zniža tveganje za dispeptične simptome po letu dni za 9%. Potrebno je zdraviti 15 bolnikov (95% I. Z. 10–28), da ozdravimo enega bolnika z dispepsijo. Z ozdravitvijo okužbe pa tudi zmanjšamo možnost razvoja želodčnega raka, saj je dokazano, da je *H. pylori* najpomembnejši dejavnik za nastanek raka na želodcu (17). V kanadski študiji CADET so dokazali, da je zdravljenje *H. pylori* okužbe pri bolnikih z dispepsijo cenovno ugodnejše kot poizkus zdravljenja z zaviralci protonске črpalke (ZPČ; 18). Do podobnih zaključkov so

prišli tudi v veliki prospektivni študiji v Nemčiji (15). Na osnovi teh zaključkov so v številnih državah uvedli pristop »testiraj in zdravi« (testiraj okužbo s *H. pylori* in zdravi okužene bolnike z eradikacijsko terapijo) kot prvi pristop ambulantne obravnave bolnikov z dispepsijo, mlajših od 45 let brez znakov alarma (19–21). Po priporočilih naj bi diagnostiko okužbe s *H. pylori* opravili z neinvazivno metodo: dihalni test uree ali test na *Helicobacter pylori* v blatu (bolj zanesljiv je test z monoklonskimi protitelesi). S takšnim pristopom pri obravnavi bolnikov z dispepsijo se zmanjša predvsem število napotitev bolnikov, mlajših od 45 let, na endoskopijo, po podatkih iz študij tudi do 60% (22, 23).

Drugi možni razlogi za funkcionalno dispepsijo

Upočasnjeno praznjenje želodca

Upočasnjeno praznjenje želodčne vsebine je prisotno pri 40% bolnikov s funkcionalno dispepsijo (24), kar je pokazala metaanaliza 17 študij, ki so vključevale 868 dispeptičnih bolnikov in 397 kontrol. Večina teh študij ni odkrila povezave med posameznimi simptomi funkcionalne dispepsije in upočasnjenim praznjenjem želodca.

Motnja v prilagoditvi želodca na hrano

Fundus in proksimalni del želodca imata predvsem funkcijo rezervoarja za hrano. Ob vstopu hrane v želodec se ta del sprosti, tako da se poveča prostornina želodca, ne da bi se povečal pritisk v želodčni steni. Antrum želodca pa ima funkcijo mešanja in mehanske razgradnje hrane. Pri ultrazvočnih študijah in tudi študijah z barostatom so ugotovili, da pri približno 40% bolnikov z dispepsijo ne pride do ustrezne sprostitve proksimalnega dela želodca ob vstopu hrane (25–28). Tako naraste pritisk v želodcu, aktivirajo se mehanoreceptorji, kar povzroči občutek zgodnje sitosti in lahko tudi izgubo telesne teže.

Preobčutljivost na raztegnitev želodca

Nekateri bolniki z dispepsijo so preveč občutljivi na raztegnitev želodca in pri tem pride do nastanka bolečine. Pri poizkusih z želodčnim balonom pride pri teh bolnikih do bolečine pri volumnu balona, ki navadno ne povzroča napetosti ali bolečine (29, 30).

Psihični razlog

V nekaterih študijah so našli povezavo med psihičnimi dejavniki in simptomi funkcionalne dispepsije, ki naj bi potekali preko vagalnih mehanizmov (31, 32).

Pristopi k zdravljenju bolnikov z dispepsijo

Starejši bolniki in bolniki z znaki alarma

Če se pojavijo simptomi dispepsije pri starejših bolnikih, je potrebna previdnost. Priporočajo se endoskopska preiskava zgornjih prebavil zaradi večje možno-

sti za prisotnost raka na želodcu. Meja starosti je odvisna od prevalence želodčnega raka v posamezni populaciji. Običajno se postavi starostna meja 45 let ali več (33). Posebna previdnost in takojšnja endoskopija je potrebna tudi pri bolnikih, ki imajo znake oz. simptome alarma: izguba telesne teže, disfagija, slabokrvnost, krvavitev iz prebavil, dolgotrajno bruhanje, dolgotrajne bolečine v zgornjem delu trebuha, tipna masa v trebuhu, povečane področne bezgavke. Posebne pozornosti in zato zgodnje endoskopije morajo biti deležni tudi tisti bolniki z dispepsijo, ki potrebujejo kronično zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in salicilati.

Mlajši bolniki brez znakov alarma

V zadnjih nekaj letih so v študijah in v okviru ekonomskih modelov preizkusili nekaj različnih pristopov k zdravljenju bolnikov z dispepsijo pri mlajših bolnikih brez znakov alarma:

- testiraj in zdravi okužbo s *H. pylori*,
- empirični pristop z zaviralci protonske črpalke,
- pristop z zgodnjo endoskopijo.

Ad a)

Pri tem pristopu se bolniki testirajo z neinvazivno preiskovalno metodo (dihalni test uree ali test *H. pylori* v blatu). Pozitivni bolniki se zdravijo z antimikrobnim zdravljenjem, negativne pa z zaviralci protonske črpalke. Ta pristop je danes najbolj razširjen v zahodnem svetu (34, 35). Ekonomsko je takšen pristop opravičen, če je prevalenca okužbe s *H. pylori* v starostnem obdobju pod 45 let vsaj 12% (36), po nekaterih drugih študijah pa vsaj 20% (37).

Ad b)

Če je prevalenca okužbe s *H. pylori* pod 12%, je s stališča ekonomike zdravljenja upravičeno poizkusiti z ZPČ v standardnem odmerku štiri do osem tednov. Uspeh dosežemo predvsem pri bolnikih, ki imajo GERB brez tipičnih simptomov, in pri bolnikih z ulkusno boleznijo. Pri slednjih je lahko problem recidivov po opustitvi zdravljenja, ker zdravljenje ni bilo etiološko (38).

Ad c)

Takojšnja endoskopija je pri bolnikih z dispeptičnimi težavami potrebna, če gre za starejše bolnike ali ob prisotnosti znakov alarma. Nekateri raziskovalci so opisovali, da je po opravljeni gastrokopiji zadovoljstvo bolnikov večje oz. so ob normalnem izvidu gastrokopije bolj pomirjeni (39, 40). Hungin je dokazal, da se po opravljeni endoskopiji zgornjih prebavil zmanjša število obiskov pri osebem zdravniku zaradi simptomov dispepsije za 57%, zmanjša pa se tudi poraba zdravil (41). Negativni učinki takojšnje endoskopije pa so vsekakor višji stroški takšne obravnave bolnikov. Metaanalize so dokazale, da obravnava, ki vključuje takojšnjo endoskopijo v primerjavi z empiričnim zdravljenjem (točki a in b), predvsem pri bolnikih, mlajših od 45 let, ne prinese nikakršnega izboljšanja v kakovosti obravnave bolnika z dispeptičnimi težavami (42).

Predlog priporočil za obravnavo bolnikov z dispepsijo v Sloveniji

V slovenskih priporočilih za zdravljenje okužbe z bakterijo *H. pylori*, ki smo jih sprejeli leta 1997, je bilo zdravljenje okužbe pri dispeptičnih bolnikih uvrščeno med relativne indikacije po končani diagnostični obdelavi (43). K takšnim zaključkom so nas pripeljala vsaj tri dejstva: premalo dokazov za vzročno povezavo med okužbo in dispepsijo, velika prevalenca okužbe s *H. pylori* ter sorazmerno nizka cena gastrokopije v Sloveniji v primerjavi z razvitim svetom.

Ali se je v minulih osmih letih glede tega kaj spremenilo? Danes vemo, da ob zdravljenju okužbe s *Helicobacterjem pylori* pri bolnikih z dispepsijo lahko pričakujemo za 9% zmanjšano tveganje za dispepsijo v enem letu po zdravljenju oz. drugače povedano, da moramo zdraviti 15 bolnikov, da ozdravimo enega bolnika z dispeptičnimi težavami. Odstotek ozdravitve je nekako povezan z zmanjšanjem tveganja za razvoj ulkusne bolezni v neki populaciji (44).

V Sloveniji smo leta 2001 opravili 59.067 gastrokopij in 16.147 koloskopij. Ob upoštevanju smernic primernosti za napotitev na gastrokopijo smo ugotovili, da je bilo 42,2% neprimernih napotitev na endoskopijo zgornjih prebavil (smernice ameriškega združenja za gastrointestinalno endoskopijo - ASGE) oz. 27,4% neprimernih napotitev (smernice evropskega odbora za primerne gastrointestinalne endoskopije - EPAGE). Večina neprimerno napotitih bolnikov so bili tisti z dispepsijo brez predhodnega empiričnega zdravljenja, ki so bili mlajši od 45 let, in bolniki z bolečino v žlički in refluksnimi težavami brez predhodnega antisekrecijskega zdravljenja (slednja indikacija je primerna za EPAGE; 45).

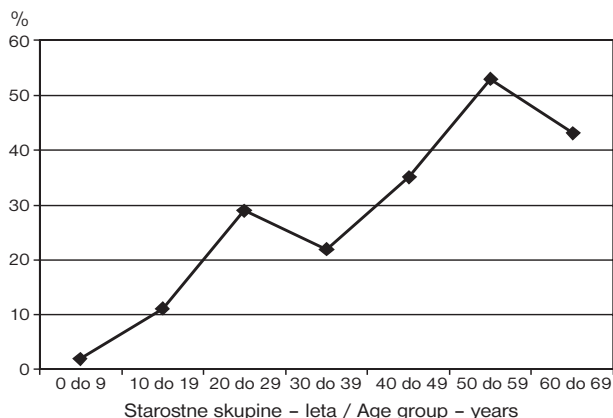
V Sloveniji se v zadnjih letih spreminja tudi prevalenca rakastih bolezni prebavil. Rak prebavil je danes 28% vseh primerov raka v Sloveniji. Vodilni rak je rak kolorektuma z letno incidenco 54,2 primera na 100.000 prebivalcev. Želodčni rak pa ima letno incidenco 23,6 na 100.000 prebivalcev (46). Glede na vse omenjeno moramo slovenski gastroenterologi svoje razpoložljive moči in sredstva usmeriti v povečanje števila koloskopij in začeti s programom presejalnih koloskopij. Zato je nujno, da se zmanjša število gastrokopij, kar bomo dosegli tudi s spremembo doktrine obravnave bolnikov z dispepsijo, ki je namenjena osebemu zdravniku na primarni ravni (Sl. 1).

V letošnjem letu smo dobili tudi težko pričakovane podatke o prevalenci okužbe z bakterijo *H. pylori* v Sloveniji. Prevalenca okužbe v starostnem obdobju od 20 do 29 let je 29%, v starostnem obdobju od 30 do 39 let pa 22%. V starostnem razponu od 20 do 40 let je 26% vseh Slovencev okuženih z bakterijo *Helicobacter pylori* (še neobjavljeni podatki, Sl. 1).

Po predlogu priporočil za obravnavo bolnikov z dispepsijo v Sloveniji (Sl. 2, 3) je potrebna takojšnja gastrokopija pri vseh bolnikih z dispepsijo, ki so starejši od 45 let, ali imajo prisotne znake alarma ne glede na starost.

Znaki alarma, ki zahtevajo takojšnjo gastrokopijo:

- nehotna izguba telesne teže več kot 4 kg v 3 mesecih,



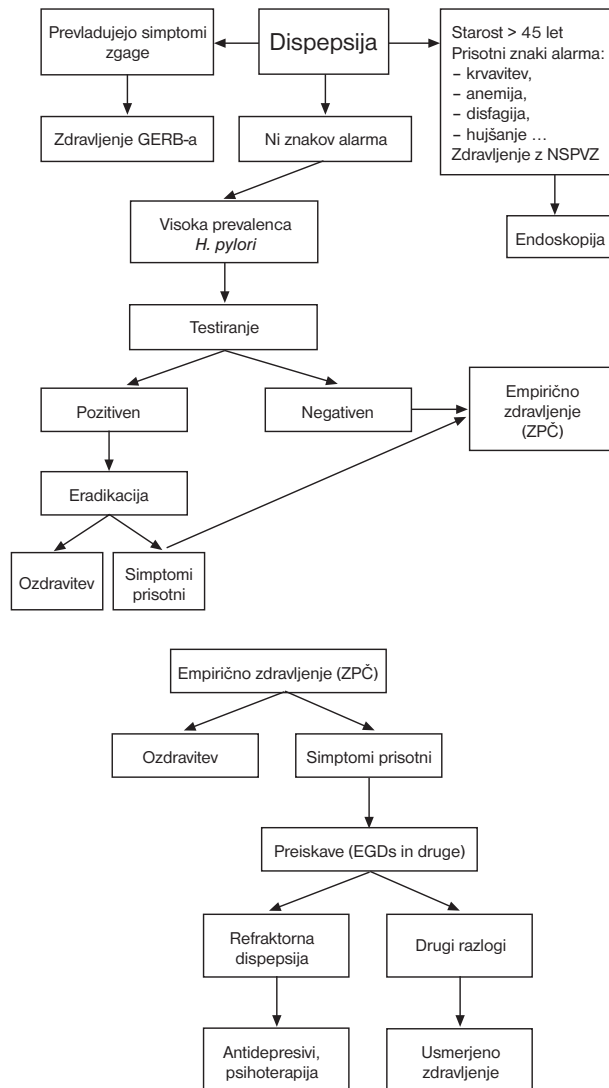
Sl. 1. Prevalenca okužbe s *Helicobacterjem pylori* v Sloveniji v letu 2005.

Figure 1. *Helicobacter pylori* prevalence in Slovenia in 2005.

- disfagija,
- krvavitev iz prebavil,
- anemija,
- trdovratno bruhanje,
- dolgotrajna bolečina v zgornjem trebuhu,
- tipna masa v trebuhu,
- povečane lokalne bezgavke.

Pri bolnikih, ki jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila (NSPVZ) ali salicilate in dobijo simptome dispepsije, je priporočljivo zdravljenje ukiniti. Če pa to ni možno, je potrebno narediti endoskopijo zgornjih prebavil in bolnike testirati na prisotnost okužbe s *H. pylori*. Vse okužene zdravimo z antimikrobno terapijo. V primeru dokaza razjede na želodcu in dvanajstniku dobijo bolniki še vzdrževalno zdravljenje z ZPČ (47). Če je vodilni simptom zgaga ali regurgitacija, je potreben 14-dnevni test z ZPČ. Če se simptomi zmanjšajo vsaj za 50%, je potrebno nadaljevati z zdravljenjem z ZPČ v standardnem odmerku vsaj dva meseca (48). Pri vseh drugih dispeptičnih bolnikih pa je nadaljnje ukrepanje odvisno od prevalenca okužbe s bakterijo *H. pylori*. V Sloveniji je zato potrebno, da osebni zdravnik naredi neinvazivni test dokaza okužbe (dihalni test uree, test prisotnosti na *Helicobacter pylori* v blatu). Cena neinvazivnega diagnostičnega testa je približno polovico cene gastroskopije. Vse pozitivne bolnike je potrebno zdraviti z eradikacijsko terapijo (49, 50). Če dokažemo, da je bilo zdravljenje uspešno mesec dni po končanem zdravljenju, simptomi pa so še vedno prisotni, je potrebno takšnega bolnika zdraviti z ZPČ v trajanju štiri do osem tednov. Če so tudi po končanju takšnega zdravljenja še vedno prisotni simptomi, je potrebno bolnika napotiti na gastroskopijo in po potrebi tudi na dodatne preiskave (laboratorij, ultrazvok, koloskopija in drugo).

Bolnik, ki ima kljub antimikrobni terapiji in/ali zdravljenju z zaviralci protonске črpalke še vedno težave (takšnih bolnikov je sorazmerno malo), po tem priporočilu pride na gastroskopijo z zamudo približno dveh, do največ treh mesecev. V starostni skupini mlajših od 45 let sta samo 2% bolnikov z želodčnim rakom (46). V študiji primernosti napotitve bolnikov na



Sl. 2, 3. Predlog priporočil za obravnavo bolnikov z dispepsijo v Sloveniji.

Figures 2, 3. Proposal for recommendations for the treatment of patients with dyspepsia in Slovenia.

endoskopske preiskave sta samo dva bolnika v tem starostnem obdobju imela postavljeno diagnozo želodčni rak. Oba sta bila na preiskavo napotena zaradi simptomov, ki sodijo med znake alarma (45). V skupini bolnikov, pri katerih so bile potrebne dodatne diagnostične preiskave, je nadaljnje zdravljenje odvisno od diagnoze, ki jo postavimo po opravljenih preiskavah. V primeru, da so vse preiskave negativne, govorimo o bolniku z refraktorno funkcionalno dispepsijo. V tem primeru priporočamo bolnika zdraviti z antidepresivi, psihoterapijo ali hipnoterapijo.

Literatura

1. Drossman DA, Corraziari E, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE. Rome II. The functional gastrointestinal disorders. 2nd ed. Degnon: McLeon; 2000.
2. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schlack CD, Melton LJ. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: A population based study. *Gastroenterology* 1992; 102: 1259-68.

3. Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995; 105: 671-80.
4. Penston JG, Pounder RE. A survey of dyspepsia in Great Britain. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 83-9.
5. Talley NJ, Silverstein MD, Agreus L, Nyren O, Sonnenberg A, Holtman G, et al. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 1998; 114: 582-95.
6. Veldhuyzen Van Zanten SJO, Flook N, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Bradette M, et al. An evidence based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of *Helicobacter pylori*. *CMAJ* 2000; 162 Suppl 12: 1-23.
7. Thompson AB, Barkun AN, Armstrong D, Chiba N, White RJ, Daniels S, et al. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia. The Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment-Prompt Endoscopy (CADET-PE) Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1481-91.
8. Klausner AG, Voderholzer WA, Kneservitsch PA, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. What is behind dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 147-54.
9. Farup PG, Hovde O, Torp R, Wetterhus S. Patients with functional dyspepsia responding to omeprazol have a characteristic gastro-oesophageal reflux pattern. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 575-9.
10. Quigley EM. Non erosive reflux disease: Part of the spectrum of gastro-oesophageal reflux disease, a component of functional dyspepsia, or both? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13 Suppl 1: S 13-8.
11. Talley NJ, Jonssens J, Lauritsen K, Racz I, Bolling-Sternvald E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia; randomised double blind placebo controlled trial with 12 months follow up. The Optimal Regimen Cures *Helicobacter* Induced Dyspepsia (ORCHID) Study Group. *BMJ* 1999; 318: 833-7.
12. Talley NJ, Vakil N, Ballard ED, Fenntery MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with non ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999; 341: 1106-11.
13. McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with non ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1869-74.
14. Chiba N, Veldhuyzen Van Zanten SJO, Sinclair P, Ferguson RA, Escobedo S, Grace E. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: The Canadian adult dyspepsia empiric treatment - *Helicobacter pylori* positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. *Br Med J* 2002; 324: 1012-6.
15. Malferteiner P, Mössner J, Fischback W, Layer P, Leodolter A, Stolte M, et al. *Helicobacter pylori* eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 615-25.
16. Veldhuyzen Van Zanten S, Fedorak RN, Lambert J, Cohen L, Vanjaka A. Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin and amoxicillin triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* positive functional (non ulcer) dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1963-9.
17. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD 002096.
18. Chiba N, Veldhuyzen Van Zanten SJ, Escobedo S, Grace E, Lee J, Sinclair P, et al. Economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication in the CADET-Hp randomized controlled trial of *Helicobacter pylori* positive primary care patients with uninvestigated dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 349-58.
19. Makris N, Barhun A, Crott R, Fallone CA. Cost-effectiveness of alternative approaches in the management of dyspepsia. *Int J Technol Assess Health Care* 2003; 19: 446-64.
20. Deloncy BC, Moayyedi P, Forman D. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD 001961.
21. Froser A, Williamson S, Laune M, Hollis B. Nurse led dyspepsia clinic using urea breath test for *Helicobacter pylori*. *NZ Med J* 2003; 116: U 479.
22. Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, Schaffatitzky de Muchadell OB. *H. pylori* test and treat or prompt endoscopy for dyspeptic patients in primary care. A randomised controlled trial of two management strategies: one year follow up. *Gastroenterology* 1998; 114: A 196.
23. Jones RH, Tait CL, Sladen G, Weston Baker J. A *Helicobacter* test and treat strategy: cost and outcomes in a randomised controlled trial in primary care. *Gastroenterology* 1998; 114: A 20.
24. Waldron B, Cullen PT, Kunar R, Smith D, Jankowskik J, Hopwood DY, et al. Evidence for hypomotility in non ulcer dyspepsia: a prospective multifactorial study. *Gut* 1991; 32: 246-51.
25. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caeneprel P, Jonssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 115: 1346-52.
26. Gilja OH, Hausken T, Wilhelmsen I, Berstad A. Impaired accommodation of proximal stomach to a meal in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 689-96.
27. Kim DY, Delgado-Aros S, Camilleri M, Samsom M, Murray JA, O'Connor MK, et al. Non invasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic non ulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3099-105.
28. Piessevaux H, Tack J, Walrand S, Pauwels S, Geubel A. Intragastric distribution of a standardised meal in health and functional dyspepsia: correlation with specific symptoms. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 447-55.
29. Lemann M, Dederding JP, Flourie B, Franchisseur C, Rambaud JC, Jian R. Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia. The irritable stomach syndrome. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1249-54.
30. Mearin F, Cucola M, Aspiros F, Malagelada JR. The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1991; 101: 999-1006.
31. Hang TT, Svebak S, Husken T, Wilhelmsen I, Berstad A, Ursin H. Low vagal activity as mediating mechanism for the relationship between personality factors and gastric symptoms in functional dyspepsia. *Psychosom Med* 1994; 56: 181-6.
32. Wilhelmsen I, Hang TT, Ursin H, Berstad A. A discriminant analysis of factors distinguishing patients with functional dyspepsia from patients with duodenal ulcer. Significance of somatisation. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1105-11.
33. Anonymous. Endoscopy in the evaluation of dyspepsia. Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1985; 102: 266-9.
34. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *BMJ* 2000; 321: 659-64.
35. Talley NJ. Dyspepsia management in the millennium. *Gut* 2002; 50 Suppl 4: 72-8.
36. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Dyspepsia management in primary care: A decision analysis of competing strategies. *Gastroenterology* 2002; 122: 1270-85.
37. Ladabaum U, Chey WD, Scheiman JM, Fendrick AM. Reappraisal of non-invasive management strategies for uninvestigated dyspepsia: A cost minimisation analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1491-501.
38. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2003; 1: CD 001960.
39. Wiklund I, Glise H, Jerndal P, Carlsson J, Talley NJ. Does endoscopy have a positive impact on quality of life in dyspepsia? *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 449-54.
40. Quadri A, Vakil N. Health related anxiety and the effect of open access endoscopy in US patients with dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 835-40.
41. Hungin A, Thomas P, Bramble M, Corbett WA, Idle N, Contractor BR, Berridge DC, et al. What happens to patients following open access gastroscopy? An outcome study from general practice. *Br J Gen Pract* 1994; 44: 519-21.
42. Ofman JJ, Radbenec L. The effectiveness of endoscopy in the management of dyspepsia: A qualitative systematic review. *Am J Med* 1999; 106: 335-46.
43. Tepeš B, Križman I. Priporočila za zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 1998; 67: 159-62.
44. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Library* 2004; 3: 1-2.
45. Horvat M, Kavčič P. Primernost napotovanja bolnikov na ezofagogastroduodenoskopijo in kolonoskopijo v republiki Sloveniji. *Ljubljana* 2004: 1-65.

46. Register raka za Slovenijo. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2003.
47. Tepeš B. Učinki nesteroidnih protivnetnih zdravil na prebavila in vloga zaviralcev protonske črpalke. Kakovostna obravnava bolnika v družinski medicini. Ljubljana: Katedra za družinsko medicino; 2005: 85–90.
48. Tepeš B. Gastroezofagealna refluksna bolezen. Med Razgl 2004; 43: 261–77.
49. Tepeš B. Priporočila za zdravljenje okužbe s *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2005. Gastroenterolog 2005; 20: 77–85.
50. Tepeš B, Gubina M. Razlogi za neuspeh antimikrobnega zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* in naše terapevtske možnosti. Zdrav Vestn 2004; 73: 503–6.

V tej številki so sodelovali:

- mag. Andrej Aleš, dr. med., specialist kirurg, Klinični oddelek za travmatologijo, Klinični center Ljubljana
- Matej Andoljšek, dr. med., specialist kirurg, Kirurški oddelek, Splošna bolnišnica Jesenice
- Tine Arnež, štud. med., Medicinska fakulteta Ljubljana
- prof. dr. Zoran M. Arnež, dr. med., specialist kirurg, Klinični oddelek za plastično kirurgijo in opeklino, Klinični center Ljubljana
- prof. dr. Srečko Herman, dr. med., specialist ortoped, Ljubljana
- Lilijana Besednjak-Kocijančič, dr. med., specialistka pediatrija, Zdravstveni dom Nova Gorica
- prim. Igor Fajdiga, dr. med., specialist otorinolaringolog, Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Klinični center Ljubljana
- Irena Gracar, dr. med., specialistka pediatrija, Zdravstveni dom Cerknica
- prof. dr. Miran F. Kenda, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za kardiologijo, Klinični center Ljubljana
- prof. dr. Janko Kostnapfel, dr. med., specialist psihiater, Ljubljana
- dr. Mitja Lainščak, dr. med., specialist internist, Interni oddelek, Splošna bolnišnica Murska Sobota
- prim. Bogdan Leskovic, dr. med., specialist internist, Ljubljana
- doc. dr. Janez Primožič, dr. med., specialist pediater, Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Klinični center Ljubljana
- Andrej Repež, dr. med., specializant plastične kirurgije, Klinični oddelek za plastično kirurgijo in opeklino, Klinični center Ljubljana
- prof. dr. Dušan Sket, dr. med., Ljubljana
- mag. Bojanka Štern, dr. med., CINDI, Zdravstveni dom Ljubljana
- prof. dr. Bojan Tepeš, dr. med., specialist internist, Zdravilišče Rogaska-Zdravstvo d.o.o., Rogaska Slatina
-