

Sjukdomar i matstrupe, magsäck och tolvfingertarm

Magnus Simrén, Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition, Göteborgs universitet, Göteborg
Lars Agréus, Sektionen för Allmänmedicin, Karolinska Institutet, Huddinge

Symtom från övre mag-tarmkanalen är vanliga. En fjärdedel av Sveriges befolkning har periodvisa eller konstanta besvär, men det är enbart en mindre del som söker läkare. Symtom från övre mag-tarmkanalen är orsaken till ungefär 3 % av konsultationerna i öppenvård.

Om symtombilden domineras av halsbränna och/eller sura uppstötningar definieras besvären som gastroesofageal reflux, och om symtombilden domineras av besvär i epigastriet, som dyspepsi. Det går ofta, men tyvärr inte alltid, att anamnestiskt särskilja tillstånden med kliniskt acceptabel säkerhet, eftersom en mindre del av dem som besväras av reflux förlägger besvären till epigastriet. Inte så sällan förekommer tillstånden dessutom samtidigt.

Om symtom från övre delen av buken är relaterade till ändrade avföringsvanor eller lindras av tarmtömning kan patienten mycket väl i stället besväras av irriterbar tarm (irritable bowel syndrome, IBS), se kapitlet Tarmkanalens funktionsrubbnings, Tabell 1.

Gastroesofageal refluxsjukdom

Gastroesofageal refluxsjukdom, GERD (gastroesophageal reflux disease), definieras som ett tillstånd när reflux från ventrikeln till esofagus ger upphov till besvärande symtom eller skador (1, 2). De patofysiologiska mekanismerna är ofullständigt kända. Patienter med GERD är en heterogen grupp. Hos många är diagnostiken enkel och symtomen tacksamma att behandla med syrahämmande läkemedel. Hos vissa kan symtomen vara atypiska och diagnosen svår att ställa. Sjukdomen är hos majoriteten av patienter kronisk, men fluktuerar ibland över tiden.

Symtom

De typiska symtomen vid GERD är halsbränna, som yttrar sig som en brännande känsla i halsen och bröstområdet, och sura uppstötningar. Dessa symtom har i förhållande till andra gastrointestinala symtom god korrelation med sjukdomen ifråga och påvisbara avvikelser. Dysfagi, det vill säga sväljningsbesvär, förekommer hos ca en tredjedel av patienterna. Andra, atypiska symtom är bröstsmärta, epigastralgi, odynofagi (smärtsam sväljning), hosta, laryngit, astma och tanderosioner.

Diagnostik

Patienter med typiska refluxsymtom utan dysfagi eller andra alarmsymtom behöver inte utredas, utan behandling kan ges baserad på symtombilden. Det är dock viktigt med en noggrann analys av symtomen så att man inte förväxlar refluxbesvär med dyspeptiska besvär, samt att man noggrant värderar förekomst av så kallade alarmsymtom (dysfagi, kräkning, tecken på gastrointestinal blödning och ofrivillig viktnedgång). Vid gastroskopi kan man diagnostisera esofagit och hiatushernia samt svårare komplikationer till GERD som ulcus, striktur och Barretts esofagus. Det är viktigt att påpeka att majoriteten av patienterna med GERD inte uppvisar något av dessa fynd utan har så kallad endoskopinegativ GERD (non-erosive reflux disease; NERD). Gastroskopi ska göras vid förekomst av dysfagi, andra alarmsymtom, atypiska symtom eller vid dålig effekt av en normaldos med protonpumpshämmare (PPI), motsvarande 20 mg omeprazol.

Vid atypiska eller oklara symtom kan man också gå vidare med pH-mätning i esofagus om diagnosen är oklar efter gastroskopi (ofta pH-mätning under 24 timmar). Mängden gastroesofageal reflux varierar dock över tiden, vilket ska tas i beaktande då resultatet tolkas. Från denna undersökning får man information om hur mycket sur reflux patienten har och hur förekomsten av sur reflux till matstrupen kopplas till symtom som rapporterats under undersökningsdygnet – information som är av betydelse för att bedöma om patientens symtom beror på sur reflux eller inte. Ökad syraexposition i esofagus och/eller tydlig koppling mellan rapporterade symtom och påvisade sura refluxepisoder vid 24 timmars pH-mätning anses vara bevisande för GERD. Vid vissa enheter utförs refluxmätning inte bara med pH-registrering utan också i kombination med impedansteknik, vilket möjliggör att även icke-sur reflux kan detekteras. Detta ökar möjligheten att via undersökningen påvisa orsaken till patientens besvär. Någon av dessa undersökningar ska alltid göras inför kirurgisk behandling för att bekräfta att det verkligen rör sig om GERD. Vid misstanke om motorikrubbnings i esofagus kan också esofagusmanometri göras.

Hos en del patienter med symtom förenliga med GERD är dock både gastroskopi och pH-mätning negativa (normal syraexposition och ingen/svag koppling mellan rapporterade symtom och påvisade refluxepisoder) och de får ingen symtomlindring med syrahämmande behandling. De anses då lida av så kallad funktionell halsbränna ("functional heartburn") där symtomens orsaker är ofullständigt kända. Dessa patienter svarar per definition dåligt på syrahämmande medicinering.

Faktaruta 1. Gastroesofageal refluxsjukdom – livsstilsförändringar

- Viktnedgång
- Minska på fet och kryddad mat
- Undvik rökning, koffein och alkohol
- Undvik antikolinergika, teofyllin, kalciumblockerare, bensodiazepiner, beta-2-stimulerare
- Undvik måltid tre timmar före sänggående och höj huvudändan på sängen

Behandling

I första hand ska man gå igenom de livsstilsfaktorer som påverkar sjukdomen negativt. Det rör sig bland annat om att undvika livsmedel och läkemedel som är lokalirriterande eller försämrar distala esofagussfinkterns funktion, se Faktaruta 1. Det finns inte någon evidens för att information om dessa livsstilsfaktorer har någon effekt men de stöds av epidemiologiska data och till viss del av klinisk erfarenhet. Informationen måste därför individualiseras.

Många patienter har provat olika receptfria preparat innan de söker läkare. Protonpumpshämmare (Proton Pump Inhibitors, PPI) är effektivast för behandling av esofagit och vid outredda refluxbesvär och är förstahandspreparat. Det är viktigt med en uppföljande kontakt efter 2–3 veckor för att utvärdera effekten

av medicineringen. Vid tveksam effekt ska diagnosen ifrågasättas. Eftersom GERD hos de allra flesta är en kronisk sjukdom måste man ha en strategi för framtida behandling. Vid påvisad, svår esofagit (Los Angeles C–D) och vid Barrets esofagus rekommenderas fortsatt, i regel daglig, behandling med lägsta dos av PPI som ger symtomfrihet.

Hos patienter med GERD utan esofagit, eller med lindrigare former av esofagit (Los Angeles A–B) är behandling med PPI vid behov ett attraktivt alternativ för många patienter. Det blir i praktiken ett alternativ även för dem som aldrig uppfyller indikationerna för gastroskopi, där man således inte vet om de har en esofagit eller inte! Hos vissa patienter kan man också se effekt av histamin-2-receptorblockerare (H2-blockerare), med eller utan bikarbonat (kombinationen ger snabbare effekt vilket kan vara av värde vid tillfälliga eller glesa besvär). Även här gäller att målsättningen med behandlingen är att använda lägsta möjliga dos som ger symtomfrihet. I denna patientgrupp bör man också överväga om patientens symtom påverkar livskvaliteten innan medicinering sätts in. För att hamna rätt med medicineringen är det viktigt att insatt behandling värderas noggrant – vid korrekt diagnos, det vill säga GERD, så svarar patienten i regel snabbt på behandling med PPI. Vid tveksamt symtomsvar bör diagnosen omvärderas och utsättning av läkemedelsbehandlingen starkt övervägas.

Kirurgi mot GERD är behäftad med en hög frekvens biverkningar och viss mortalitet och ska reserveras för de patienter som har kvarstående regurgitationsbesvär trots maximal dos PPI (3). Innan kirurgi övervägs måste man dock säkerställa att patientens symtom verkligen orsakas av reflux. Se också Tabell 1.

Tabell 1. Behandling av gastroesofageal refluxsjukdom hos vuxna

Behandling	Evidens ^a	Rekommendation ^b
Livsstilsförändringar	Saknas	C
Påbörja behandling med PPI	1	A
Kontinuerlig behandling med PPI vid esofagit	1	B
PPI vid behov vid GERD utan esofagit	1	B
Kirurgi endast vid medicinsvikt	2	A

a. Evidensgrad 1: Starkt vetenskapligt underlag.
Evidensgrad 2: Måttligt starkt vetenskapligt underlag.
Evidensgrad 3: Begränsat vetenskapligt underlag.
För detaljerade definitioner, se Dyspepsi och reflux, SBU-rapport.

b. Rekommendationsgrad A: Det finns stark evidens för handläggningen.
Rekommendationsgrad B: Vid en samlad bedömning rekommenderas handläggning med försiktighet.
Rekommendationsgrad C: Evidens saknas eller är otillräcklig eller motstridig, handläggning rekommenderas genom konsensus.

Barretts esofagus

Hos vissa patienter med svår refluxsjukdom kan Barretts esofagus utvecklas, det vill säga att metaplastisk körtelepitel återfinns i slemhinnan i distala esofagus, som ju annars består av skivepitel. Tillståndet innebär en ökad risk att utveckla adenokarcinom i esofagus, men det finns inget som stödjer att personer med långvarig refluxsjukdom ska screenas för Barretts esofagus. Det är omdebatterat om det finns skäl att endoskopiskt kontrollera patienter med Barretts esofagus och litteraturen ger ingen tydlig vägledning.

Behandlingen av patienter med Barretts esofagus ska vara likadan som till andra patienter med refluxsjukdom, det vill säga riktas mot symtomen, men daglig, kontinuerlig syrahämmande behandling rekommenderas i regel.

GERD hos barn

Se även vårdprogrammet för gastroesofageal refluxsjukdom hos barn och ungdomar (www.gastro.barnlakarforeningen.se). Dagliga kräkningar förekommer hos 30–60 % av friska spädbarn, men avtar oftast fram till två års ålder och det är svårt att dra en skarp gräns mellan fysiologisk och patologisk reflux. Ospecifika symtom som irritabilitet, kolik, långvarig gråt eller sömnproblem kan ses hos spädbarn, men endast frekvens och volym av kräkningarna är korrelerade till diagnosen GERD. Bronkitliknande besvär pga aspiration förekommer också. Hos dessa barn ses ofta en avplanad viktkurva. Skolbarn har mestadels symtom som vuxna, men ofta med inslag av mycket kraftiga smärtor i epigastriet. Barn med cerebrala skador har en klart ökad frekvens av GERD (4, 5).

Behandling av barn

Vid behandling av små barn bör man pröva små och täta måltider och andra kostjusteringar. Höjd huvudända någon timme efter måltid kan hjälpa. Vid lindriga reflux-besvär kan tillfällig behandling med alginsyra eller H₂-receptorblockerare prövas. Svårare refluxbesvär och påvisad esofagit behandlas med omeprazol. Starta med 1 mg omeprazol/kg kroppsvikt/dygn (en dos på morgonen) och öka vid behov till max 3 mg omeprazol/kg kroppsvikt/dygn. Vid högre doser än 2,5 mg/kg kroppsvikt kan man testa att dela upp dosen och ge vid två tillfällen. Maximal dygnsdos är 80 mg omeprazol (4). I mycket besvärliga fall, särskilt hos barn med CP, kan operation bli nödvändig.

Dyspepsi

Dyspepsi definieras som smärta eller någon form av obehag i övre delen av buken. Den senaste så kallade Rome-definitionen (6) anger fyra olika kardinalsymtom (se Faktaruta 2). Dock kan inte typen av symtom enligt denna uppdelning med klinisk acceptabel säkerhet användas för att skilja de med påvisbar organisk sjukdom från de med så kallad funktionell dyspepsi.(7)

Tidigare använda definitioner, som ligger till grund för evidensbaseringen av vårdprogram etc, är tyvärr inte samstämmiga. Uppdelningen i GERD och dyspepsi stöds av Rome-kriterierna (se Faktaruta 2) som Sverige och större delen av västvärlden anser relevant, men många av de bästa studierna som även vi lutar oss mot (3) är gjorda i Storbritannien och Kanada, där båda tillstånden ryms under definitionen dyspepsi, och många av dem är inte helt färska.

Faktaruta 2. Dyspepsi – definition

Dyspepsi definieras som förekomsten av ett eller flera av nedanstående symtom när de bedöms ha gastro-duodenalt ursprung. För studieändamål ska besvären ha funnits de sista 3 månaderna, och debuterat för mer än 6 månader sedan. I klinisk praxis är det mer graden av besvär och det faktum att patienten söker som avgör om man ställer en diagnos.

- Besvärande "uppkördhet" efter måltid
- Tidig mättnadskänsla
- Smärta/ont i övre delen av buken/epigastriet
- Brännande känsla/smärta i övre delen av buken/epigastriet

Definitioner

- Outredd (uninvestigated) dyspepsi betyder i praktiken att patienten varken är gastroskoperad eller har genomgått Helicobacter pylori-test eller andra laboratorieundersökningar.

Hos undersökt patient

- Organisk dyspepsi. Man har vid någon form av undersökning, oftast gastroskopi, funnit en förklaring till patientens symtom. Vanligast är sår i magsäck eller tolvfingertarm, esofagit eller någon gång cancer. Dyspepsin kan ibland efter utvidgad undersökning förklaras av sjukdomar i lever eller bukspottkörtel, celiaki eller laktosintolerans m m.
- Funktionell dyspepsi. Symtom där man med rutinundersökningar (i tillämplig omfattning) inte kunnat påvisa organisk förklaring. Man måste skilja på detta tillstånd och så kallad outredd dyspepsi. En majoritet av de med dyspepsi som undersöks får diagnosen funktionell dyspepsi.
- Alarmsymtom och anamnes. Sväljningsbesvär, avmagring, bukresistens, blod i avföringen eller anemitecken ökar risken för cancer, och är absolut indikation för gastroskopi. Intag av NSAID och ASA, även i lågdos, är ett observandum.

Sjukdomsorsaker

- Funktionell dyspepsi har ingen fastställd etiologi. Tillståndet anses troligast bero på en kombination av motorikstörning och ökad smärtekänslighet i magsäcken, i perifer eller centrala nervsystemet. Symtomen kan dock i vissa fall förbättras med en eradikering av H. pylori-infektion (8) (7 %) och med syrahämning (9) (10 %).
- Duodenalsår orsakas till 95 % av H. pylori-infektion.

- Ventrikelsår orsakas till cirka 70 % av *H. pylori*-infektion. NSAID eller ASA anses orsaka resterande 30 %. Är man infekterad med *H. pylori* och intar NSAID eller ASA har man en ökad risk. Det finns inga säkra belägg för att kortikosteroider är ulcerogena om de inte tas i mycket höga doser och/eller tillsammans med NSAID eller om patienten är mycket sjuk i övrigt.
- Ventrikelcancer är associerad med *H. pylori*-infektion i 70–90 % av fallen (7). Ungefär 900 personer insjuknar årligen i ventrikelcancer i Sverige, varav cirka 45 personer är yngre än 50 år. Av dessa söker endast ett fåtal av de med en fortfarande botbar cancer med enbart dyspeptiska besvär.
- Livsstil och dyspepsi. Man har ofta velat relatera dyspeptiska besvär till livsstil och psykosociala faktorer inklusive alkohol och rökning, men i översiktsartiklar (review-artiklar) finner man inga säkra samband (3). (Rökning är dock en riskfaktor för att utveckla magsår.) Patienter med funktionell dyspepsi har en större risk för mentala och även andra somatiska symtom. Det kan troligen mer vara en del av söketeendet snarare än relaterat till etiologin till dyspepsi, och måste vägas in i omhändertagandet.

Se även avsnittet Behandling av funktionell dyspepsi.

Magsäck och duodenum

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori-infektion är tillsammans med NSAID- och ASA-konsumtion och rökning orsak till merparten av sjukdomstillstånden i magsäck och duodenum. Själva infektionen är kronisk och ger inga symtom, och man räknar således med att ungefär 80 % av de infekterade aldrig får några subjektiva besvär, men cirka 20 % får någon gång sår i tolvfingertarmen (bulben) eller magsäcken.

De allra flesta infekteras som barn, fler ju sämre levnadsstandarden är. I Sverige är omkring 30 % infekterade, i vissa områden ännu färre. Nyare studier visar att hos de äldre är 20–40 % infekterade, och bland de yngre 5–20 %. (10, 11) Skillnaden beror förmodligen på högre levnadsstandard i barndomen på senare år. I vissa låginkomstländer kan > 90 % vara infekterade, vilket man måste ha i åtanke vid handläggning av utlandsfödda.

En behandling, eradikering, av infektionen lyckas i 70–90 % av fallen vid första försöket. Endast någon procent smittas igen i vuxen ålder.

Infektionen startar i den distala delen, antrum, och med åren engageras även den proximala delen, corpus och fundus. Hos vissa orsakar infektionen med ökande ålder (från 45–50 år) slemhinneförändringar som leder till atrofi och även till så kallad intestinal metaplasi, det vill säga förekomst av mer tarm-

lik slemhinna. Atrofi och framför allt intestinal metaplasi anses vara en förutsättning för den vanligaste formen av magsäckscancer, adenocarcinom. Om infektionen behandlas innan dessa förändringar uppstår, normaliseras slemhinnan, men när atrofin och i synnerhet metaplasi uppstått förefaller denna inte påverkbar på samma sätt, vilket innebär att cancerrisken förmodligen består trots behandling av infektionen ("the point of no return").

Infektionen har även visats kunna "trigga" så kallad autoimmun gastrit eller typ A-gastrit. Ungefär hälften av typ A-gastriterna tros ha detta samband.

Autoimmun gastrit

Den autoimmuna gastriten, typ A-gastrit, skiljer sig histologiskt från *H. pylori*-orsakad gastrit, även om den senare alltså även kan utlösa tillståndet. Man får en minskad produktion av intrinsic factor (IF) och risk för pernicios anemi med behov av B12-substitution. Parietalcellsantikroppar kan påvisas, och liksom vid ren *H. pylori*-gastrit kan höjda gastrin- och sänkta pepsinogennivåer i blodet påvisas. Se även kapitlet Anemier, avsnittet Pernicios anemi.

Ulcus

Duodenalt ulcus

Duodenalt ulcus orsakas i praktiken alltid av en *H. pylori*-relaterad antrumgastrit, som via ökad gastrinfrisättning ger upphov till en ökad syrasekretion, och en gastrisk metaplasi med *H. pylori*-infektion i anslutning till såret i bulben eller proximala duodenum. Man behöver inte vid gastroskopi testa för *H. pylori* före behandling av duodenalt ulcus, då praktiskt taget alla är orsakade av *H. pylori*.

Några könsskillnader finns inte idag. Observera att risken för duodenalt ulcus kan förväntas vara högre för vissa utlandsfödda pga en högre andel *H. pylori*-infekterade.

Ventrikelulcus

Liksom vid duodenalt ulcus föreligger inga könsskillnader, och även vid ventrikelulcus kan sårrisken förväntas vara högre för vissa utlandsfödda på grund av en högre andel *H. pylori*-infekterade i gruppen. Cirka 70 % av patienterna med ventrikelulcus är infekterade, och det är de som av infektionen utvecklat en pangastrit som riskerar att utveckla ventrikelulcus. Eftersom pangastriten utvecklas med åren är patienterna ofta äldre. Så småningom kan en atrofisk gastrit utvecklas med minskad syrasekretion till följd av att de syraproducerande parietalcellerna i magsäckens övre del skadats.

Liksom vid duodenalsår är det inte helt klarlagt varför vissa får sår och andra inte. Sannolikt har genetiska skillnader hos såväl bakterie som värd betydelse, liksom en rubbning av slemhinnan och slemmets skyddande faktorer. Detta har förmodligen en än större betydelse för de cirka 30 % av ventrikelsår-

som orsakas av NSAID och ASA. Var tredje patient som står på kontinuerlig NSAID-behandling utvecklar endoskopiskt påvisbara ulcerationer. Det finns dock en betydande diskrepans mellan symtom och fynd. Bland patienter med akut gastrointestinal blödning är NSAID-/ASA-behandling drygt dubbelt så vanlig. Kombinationen H. pylori-infektion och NSAID/ASA-konsumtion anses än mer riskfylld.

Skadan av NSAID/ASA på magslemhinnan beror dels på en direkt skadlig effekt av läkemedlen på slemhinnan, dels på en hämning av prostaglandinsyntesen via cyklooxygenas-1 (COX-1). Risken för NSAID-gastropati minskar signifikant, men elimineras inte, med COX-2-hämmare (12). Rapporter om kardiovaskulära biverkningar har dock medfört att behandlingen med på marknaden kvarvarande COX-2-hämmare bör begränsas till korta perioder och inte ges till patienter med påvisad eller misstänkt kardiovaskulär sjukdom. Även konventionella NSAID kan öka risken för hjärt-kärlbiverkningar, se avsnittet om NSAID/COX-hämmare i kapitlet Reumatiska sjukdomar. Ökad komplikationsrisk har också visats vid samtidig användning av andra läkemedel, bland annat kombinationen med serotoninåterupptagshämmare (SSRI), som dock inte ensamma är ulcerogena, samt spironolakton, kortikosteroider och antikoagulantia.

Gastrinproducerande tumörer kan ge upphov till ventrikel- och duodenalulcus (Zollinger-Ellisons syndrom). Dessa patienter uppvisar ofta multipla sår. Hos patienter med duodenal- eller ventrikelulcus som recidiverar efter eradikering, eller som recidiverar trots PPI-behandling, bör man överväga möjligheten av gastrinproducerande tumör.

Den vanligaste komplikationen till obehandlad ulcussjukdom är blödning, medan perforation förekommer hos en mindre andel av patienterna. Både perforation och blödning kan vara första symtom på ulcussjukdom, medan pylorusstenos är en komplikation som ses efter många års kronisk eller recidiverande sjukdom. Man har trots minskande incidens av ulcussjukdom på grund av sjunkande H. pyloriprevalens samt effektivare ulcusbehandling, inte kunnat påvisa att dödligheten i ulcusblödning minskat, sannolikt beroende på att andelen äldre multisjuka patienter som drabbas har ökat. Patienter med misstänkt blödande ulcus ska remitteras akut till sjukhus för gastroskopi och behandling.

Faktaruta 3. Absoluta indikationer för gastroskopi (inom 1–2 veckor) vid dyspepsi

- Debut av symtom efter 50 års ålder
- Dysfagi - besvär/svårigheter att svälja
- Odynofagi - ont vid sväljning
- Upprepade kräkningar
- Anamnes på gastrointestinal blödning
- Positivt F-Hb-test där ingen annan uppenbar blödningsskälla hittats
- Malignitetsmisstanke
- Anemi utan annan uppenbar förklaring
- Ofrivillig viktneđgång
- Palpabel resistens

Relativa indikationer

- NSAID-/ASA-behandling
- Patient som vill gastroskoperas

Faktaruta 4. Strategier för handläggning av undersökt dyspepsi

- 1 **"Test & treat"**, det vill säga att man testar för riskfaktorn *H. pylori* (se Faktaruta 5) och behandlar dem som har bakterien. Metoden är jämförbar avseende symtomutfall med gastroskopi (13) (evidensstyrka 2, SBU(3)), och rekommenderas som förstahandsstrategi i nya svenska och samstämmiga utländska utredningsrekommendationer (14). Anledningen är att man får samma effekt för patienten men till en betydligt lägre kostnad, mellan en fjärdedel och två tredjedelar av priset (13). Patienten slipper dessutom obehaget av gastroskopi och en potentiell cancerogen faktor elimineras. Den största nackdelen är en ökad antibiotikaförskrivning, med framför allt sekundär klaritromycinresistens, men en beräkning efter svenska förhållanden (15) visar på en ringa påverkan. Vid sjunkande *H. pylori*-prevalens minskar också antibiotiketrycket. SBU (3) drog dock i sin rapport "Dyspepsi och reflux" slutsatsen att de hälsoekonomiska beräkningarna inte självklart är överförbara till svenska förhållanden. Studerar man bakgrundsdata är dock detta mycket troligt, och en nyligen publicerad hälsoekonomisk modellering visar också på en likartad hälsoekonomisk vinst för svenska förhållanden (16). (För strategin "Test & scope", vilken innebär att man testar för riskfaktorn *H. pylori* och sänder dem med påvisad infektion till gastroskopi, har bland annat SBU bedömt evidensen som otillräcklig (3, 17).
- 2 **Gastroskopi** är rekommenderad förstahandsmetod på vissa håll i Sverige (även där väntetiden är orimligt lång). Om man väljer gastroskopi ska väntetiden inte överstiga 2 veckor. Metoden medför möjlighet till kausal behandling av sjukdomen (men inte av riskfaktorerna), men det är visat att man ändå missar upp till 10 % av de med ulcussjukdom (18, 19), säkerligen fler vid längre väntetid. För att maximera utbytet av en gastroskopi bör patienten inför undersökningen vara utan behandling med PPI eller H₂-blockerare under några veckor, då sådan behandling försvårar diagnos av esofagit och ulcussjukdom. Även säkerheten vid *H. pylori*-diagnostik minskar. Samtidig tunntarmsbiopsi bör utföras om man inte hittar någon förklaring till patientens symtom makroskopiskt (och serologi för celiaki inte tagits). Histologisk diagnostik av makroskopiskt normal slemhinna i magsäcken är motiverad om patientens symtom och deras påverkan på livskvaliteten är så grav att man avser behandla ("eradikera") eventuell infektion.
- 3 **Empirisk behandling** med syrahämmande medel innebär att man skriver ut PPI på prov vid första besöket. Resultatet för denna strategi vad gäller symtomlindring är jämförbart med handläggning med gastroskopi (13) (evidensstyrka 3, SBU(3)), och det är en strategi som ofta används i praktiken. Empirisk behandling rekommenderas ändå inte som förstahandsstrategi då det i övervägande antalet fall inte kan förväntas ha någon påtaglig effekt, och risken för så kallad rebound-effekt inte helt kan uteslutas (ökad syrasekretion då syrahämningen sätts ut, med risk för uppkomst/förvärring av dyspeptiska symtom). Om man ändå väljer att "provbehandla" måste man även ta ansvar för att utvärdera effekten och vid avsaknad av positiv effekt av behandlingen sätta ut denna.

Utredning

När en patient söker första gången för dyspepsi är patienten per definition outredd, det vill säga att vi inte vet om det finns en organisk orsak eller om det är en så kallad funktionell dyspepsi.

Oavsett ålder bör blodvärdet (Hb) kontrolleras, och efter övervägande kan även prov tas på blod i avföringen. (Observera att de moderna immunologiska F-Hb-testerna dock har dålig känslighet för ventrikelblödning vid bibehållen syraproduktion.) Leverprover, celiakiantikroppar och CRP/SR är ofta rimliga att ta, framför allt första gången patienten söker för dessa besvär.

Om patienten är äldre än 50 år, eller yngre än 50 år men har "alarmsymtom och anamnes" (Faktaruta 3) eller har anemi så ska patienten gastroskoperas, och detta bör även övervägas vid dyspepsidebut under NSAID- eller ASA-behandling. (Faktaruta 3).

Vid gastroskopi bör man alltid ta biopsier från ulcuskanten vid ventrikelulcus (alla ulcus proximalt om pylorus). Vid duodenalulcus behöver man inte ta någon biopsi. Patienter med ventrikelulcus måste sedan följas med gastroskopi med biopsier tills såret är läkt för att utesluta malignitet. Däremot behöver man inte följa upp patienter med pyloralt eller duodenalt ulcus. Ett undantag är patienter med komplikationer till ulcussjukdomen (blödning eller perforation), se vidare avsnittet Akut övre gastrointestinal blödning.

Om patienten är yngre än 50 år och inte uppvisar varningssignaler i form av alarmsymtom, anemi, NSAID eller ASA har man i praktiken tre olika handläggningsalternativ att välja mellan (Faktaruta 4). Alternativen har alla stöd i litteraturen (3, 13) såtillvida att symtomlindringen för patienterna är jämförbara (alternativet till handläggning, lugnande besked och expectans, har överhuvudtaget inte studerats). Vi ska här ha i åtanke att i denna yngre grupp är högst 30 %, troligen ännu färre, infekterade med *H. pylori* (bland personer födda i Sverige), och av dessa har endast (högst) var femte ett magsår. Förutom hos de senare samt hos patienter med epigastralgi orsakade av gastroesofageal reflux kan syrasekretionshämmning inte förväntas ha någon påtaglig effekt.

Gastroskopi har av tradition rekommenderats i Sverige. I ett nytt vårdprogram (17) från Svensk Gastroenterologisk Förening och Svensk Förening för Allmänmedicin rekommenderas nu i första hand "Test & treat"-strategin i denna åldersgrupp när alarmsymtom saknas. Motiveringen är både medicinskt evidensbaserad och hälsoekonomiskt motiverad. Patienter ska

informerar om alternativet. Om man ändå väljer gastroskopi bör väntetiden inte överstiga två veckor. Undersökningen kan annars riskera att bli falskt negativ på grund av självmedicinering och eventuell sårjukdoms naturlförlopp. För behandling vid eradikering av *H. pylori*-infektion, se Faktaruta 5.

Alternativen för *H. pylori*testning framgår av Faktaruta 5. Observera att endast ett prov på pågående infektion (det vill säga inte serologi) kan ligga till grund för eventuell eradikering.

Faktaruta 5. Tester för *Helicobacter pylori*

Icke-invasiva tester (utan gastroskopi)

Samtliga tester kan tas på en vårdcentral men, förutom (det ej rekommenderade) helblodstestet, måste de skickas iväg för analys.

A: Tester för pågående eller genomgången infektion

- **Helblodstest med ELISA-teknik.** Testet kan tas på mottagningen med "svar direkt" vilket är en logistisk fördel. Hög andel falska positiva resultat bestående av såväl "äkta" falska positiva som av sådana som utgör "serologiska ärr" efter utläkt infektion. Eftersom testet överlag har dålig prestanda rekommenderas det inte.
- **Serologi för påvisande av *H. pylori*-antikroppar.** Bra sensitivitet, men sämre specificitet med upp till 30 % falskt positiva resultat, såväl "äkta" falska positiva som sådana som utgör "serologiska ärr" efter utläkt infektion. Testet påverkas inte av samtidig behandling med syrasekretionshämmare. Det kan användas för att med rimlig säkerhet utesluta en infektion (få falskt negativa resultat, ett negativt svar är ju det troligaste för patienter födda i Sverige), men ett positivt svar måste kompletteras med ett test för pågående infektion (se nedan). Metoden är inte pålitlig för att undersöka om en infektion är utläkt.

B: Tester för pågående infektion

- **Urea-utandningstest** bygger på *H. pylori*bakteriens förmåga att fermentera urea till ammoniak. Bra sensitivitet och specificitet, cirka 95 % vardera. Det finns dock risk för falskt negativa resultat om patienten har behandling med syrasekretionshämmare. Testet kan tas på en vårdcentral eller sjukhusmottagning men måste skickas till ett laboratorium för analys.
- ***H. pylori*-antigen i feces.** Likvärdig sensitivitet och specificitet som urea-utandningstest. Även här finns det risk för falskt negativa resultat om patienten har behandling med syrasekretionshämmare. Prov kan tas på en vårdcentral (eller oftast i hemmet) men skickas iväg för analys. För vissa metoder kan även analys genomföras på mottagningen.

C: Invasiva tester (i samband med gastroskopi)

- **Rapid Ureas Test (RUT; oftast benämnt CLO-test)** på antral biopsi. Testet bygger på samma princip som urea-utandningstest. Bra sensitivitet och specificitet. Risk för falskt negativa resultat vid samtidig behandling med syrasekretionshämmare.
- **Odling och histopatologisk undersökning** av biopsimaterial. Hög sensitivitet och specificitet. Gyllene standard för utvärdering av andra test. Resultatet kan påverkas om patienten har behandling med syrasekretionshämmare.

Behandling vid funktionell dyspepsi

För patienter med dyspepsi utan organisk påvisbar sjukdom, det vill säga funktionell dyspepsi, finns ingen säkert effektiv farmakologisk behandling. Den effekt av PPI som påvisats (number needed to treat (NNT); cirka 10 för effekt skild från placeboeffekten på 1 patient) (9) beror sannolikt på att patienter med samtidiga symtom på GERD (halsbränna och sura uppstötningar) ingick i studierna, även om vissa studier pekar på en viss positiv effekt hos patienter med funktionell dyspepsi med smärta i epigastriet som dominerande symtom. Det finns därför anledning till att vara restriktiv med PPI-behandling. Om man av kliniska/differentialdiagnostiska skäl vill provbehandla måste utvärdering ske inom 2–3 veckor. Hos majoriteten av patienterna utan symtom på GERD är effekten av syrasekretionshämmare således sannolikt i nivå med placebo (3). För antacida finns heller ingen signifikant effekt.

Likaså har en liten men ändå signifikant effekt av *H. pylori*-eradikering observerats hos infekterade patienter med funktionell dyspepsi (NNT-värde 14) (evidensstyrka 3, SBU) (3, 8). Effekten i studierna anses dock delvis kunna bero på att patienter med oupptäckta magsår inkluderats i studierna (gastroskopisterna kan vid skopi missa ulcusdiagnosen hos upp till 10 % av alla med sjukdomen), men detta kan ju även vara förklaring till effekt i klinisk verksamhet hos vissa patienter.

Baserat på befintliga studier och i linje med rekommendationen att använda "test & treat"-strategi vid undersökt dyspepsi, kan det anses rimligt att erbjuda patienter med funktionell dyspepsi och påvisad *H. pylori*-infektion eradikering av infektionen.

I analogi med behandling av IBS används ibland antidepressiva läkemedel för behandling av symtomen vid funktionell dyspepsi. Detta gäller framför allt låg dos av tricykliska antidepressiva. Även om det vetenskapliga stödet för detta är svagare än vid IBS finns en nyligen publicerad välgjord amerikansk studie som visar att amitriptylin är mer effektivt än placebo till patienter med funktionell dyspepsi, framför allt till patienter med epigastriell smärta. (20) Notabelt är dock att ingen effekt sågs med ett SSRI-preparat (escitalopram).

Sammanfattningsvis är funktionell dyspepsi således den vanligaste diagnosen efter utredning, ofta återkommande, och utan någon verkligt effektiv farmakologisk behandling. Det är därför en pedagogisk utmaning för behandlande läkare, där det gäller att göra "en otrygg symtomatiker trygg" genom att erbjuda förklaring till tänkbara orsaker till symtomen, lugnande besked om tillståndets ofarlighet, samt, i samråd med patienten, värdera om olika livsstilsfaktorer, inklusive kosten, kan påverkas för att lindra symtomen. Detta gäller även andra funktionella rubbningar i mag-tarmkanalen, se kapitlet Tarmkanalens funktionsrubbningar, Faktaruta 1.

Terapirekommendation 1. Eradikering av *Helicobacter pylori*

Indikationer	<ul style="list-style-type: none"> • Akut eller kroniskt duodenalt ulcus • <i>H. pylori</i>positivt ventrikelulcus
Behandlingskombinationer för 7 dagars behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Protonpumpshämmare (PPI) 20–40 mg (beroende på preparat) x 2 <p>PPI kombineras med två antibiotika enligt följande:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Förstahandsval: Amoxicillin^a 1 g x 2 + klaritromycin 500 mg x 2 • Vid penicillinallergi: Klaritromycin 500 mg x 2 + metronidazol 400 mg x 2 • Efter resistensbestämning: Amoxicillin^a 1 g x 2 + metronidazol 400 mg x 2 <p>Om kombinationspreparat med PPI och antibiotika (Nexium HP) används bör kostnadsaspekten beaktas.</p>

a. Kombinationer med amoxicillin ska inte användas vid känd penicillinallergi.

Behandling vid ulcus

Vid duodenalt ulcus ges eradikeringsbehandling (se Terapirekommendationerna). Man behöver bara kontrollera om infektionen är läkt vid ett eventuellt symptomrecidiv.

Ventrikelulcus med påvisad *H. pylori*-infektion ska också behandlas med eradikeringsterapi. Även patienter som tidigare har behandlats för duodenalulcus med syrasekretionshämmare kan erhålla eradikeringsterapi. Samma principer bör också tillämpas vid behandling av *H. pylori*-infekterade patienter som står på kontinuerlig behandling med syrasekretionshämmare för ulcussjukdom. *H. pylori*-infekterade patienter med ulcus vid NSAID- eller ASA-behandling ska erbjudas eradikeringsterapi oavsett om NSAID-/ASA-behandlingen kan avbrytas eller inte. För samtliga patienter med ventrikelulcus gäller att PPI-behandling ska fortsätta tills sårsläkning konstaterats endoskopiskt, vanligen efter 6–8 veckor.

Med de antibiotikaregimer som föreslås är eradikeringsfrekvensen > 90 % i läkemedelsprövningar, men nedåt 70 % i rutinsjukvård (21). Vid ett eventuellt recidiv efter eradikering bör man odla på biopsimaterial och behandla enligt resistensmönstret. Upp till 40 % av patienterna har en *H. pylori*-infektion som är *in vitro*-resistent mot metronidazol och högst 5 % mot klaritromycin. Den kliniska effekten av metronidazol vid infektion med resistent stammar är dock ofta bra. Rekommendationerna om antibiotikaval enligt Terapirekommendation 1 bygger på att klaritromycinresistensen är låg, samt att amoxicillin är att föredra framför metronidazol när man väger samman olika miljöaspekter. (17)

Patienter med *H. pylori*-negativa ulcus kan lämpligen behandlas med PPI, och om möjligt utsättning av samtidig NSAID-/ASA-behandling. Behandling av äldre skiljer sig inte från dessa rekommendationer.

Om man inte kan sätta ut en NSAID-/ASA-behandling, och om patienten har haft komplikationer till sitt ventrikelulcus som blödning eller perforation, är kontinuerlig behandling med PPI indicerad. Detta gäller även efter lyckad eradikeringsterapi hos *H. pylori*-infekterade patienter. Det finns inga bevis för att stress, tobak, kaffe eller andra faktorer försämrar sårsläkningen med de effektiva moderna behandlingarna. Rökning ökar emellertid återfallsrisken för magsår.

För kunskapsläget om blödande magsår, se SBU:s systematiska litteraturöversikt (22).

Akut övre gastrointestinal blödning

Akut gastrointestinal blödning drabbar cirka 125 personer/100 000 invånare/år och av dessa är 4/5 blödningar från övre gastrointestinalkanalen. De viktigaste blödningsorsakerna är ulcusblödning, som står för ungefär hälften av fallen, samt blödning från varicer (cirka 10 %). Övriga blödningskällor är bland annat esofagit, erosiv gastrit, Mallory-Weissblödningar, blödningar från maligniteter.

Incidensen ulcusblödning ökar starkt med stigande ålder. I åldersgruppen > 70 år är ulcusblödning orsaken i mer än 80 % av fallen. I denna grupp finner man också de allvarligaste blödningarna. Mortaliteten i övre gastrointestinal blödning beräknas i västeuropeiska undersökningar ligga på 8–14 % och ökar starkt med stigande ålder, i internationella material > 20 % hos de över 80 år. Riskfaktorer för dödlig utgång är förutom hög ålder annan allvarlig sjukdom, cirkulatorisk påverkan och re-blödning.

Det finns en hel del riskfaktorer för att utveckla blödning från magsår. Förutom *H. pylori* och tidigare magsårsblödning, utgör behandling med ASA eller NSAID, antikoagulantia, och SSRI-preparat de viktigaste orsakerna. Kortikosteroider anses inte ensamma utgöra en riskfaktor, men kan potentiella andra sådana. NSAID och ASA (även lågdos) är de läkemedel som orsakar mest problem och av de patienter som kommer in med gastrointestinal blödning har 50–70 % intagit något av dessa

preparat. Vid akut övre gastrointestinal blödning ska patienten akut remitteras till sjukhus. Behandlingen består av högdos PPI intravenöst samt endoskopisk behandling, i undantagsfall operation. Våldindicerad ASA-medicinering ska dock inte sättas ut i det akuta skedet för dessa patienter, eftersom det kan öka mortaliteten.

Patienter som har haft blödande eller perforerat magsår utgör en högriskgrupp för en ny komplikation till ulcus. Efter en vårdepisod för blödande ulcus är det av stor vikt att alla patienter får eradikeringsbehandling av *H. pylori*, och att man kontrollerar att bakterien verkligen har avlägsnats med antingen utandnings- eller fecesantigentest. Man bör också se över indikationen för eventuell ASA-medicinering, och om denna medicinering anses indicerad bör förutom eradikering av *H. pylori* profylaktisk behandling med PPI ges så länge ASA-medicineringen pågår. NSAID-behandling utgör en mycket stor risk för förnyad blödning och bör helst inte användas. Även behandling med COX-2-hämmare är behäftad med en ökad risk för ulcus och ny ulcuskomplikation. I de fall behandling med antiflogistika är nödvändig i denna patientgrupp bör, förutom *H. pylori*-eradikering, profylaktisk behandling med högdos PPI erbjudas. (23, 24, 25)

Ulcus hos barn

Ulcus hos barn har fått en ökad uppmärksamhet i och med att även barn endoskoperas i ökande omfattning. Incidensen är som hos vuxna beroende av prevalensen *H. pylori*-infektion. Provtagning för *H. pylori* på barn med ”enklare” dyspeptiska symtom är inte indicerad. Föreligger allvarligare symtom som nattliga smärtor, kräkningar, hematemes eller viktnedgång bör i stället endoskopi genomföras, inte minst för att utesluta andra orsaker till besvären som esofagit eller celiaki. Alternativt kan man här undersöka förekomsten av *H. pylori* med fecesantigen. Vid positivt test ges eradikeringsbehandling med omeprazol 1–2 mg/kg kroppsvikt (max 40 mg) 1 gång/dag, amoxicillin 25 mg/kg kroppsvikt (max 1 g) 2 gånger/dag och klaritromycin 10 mg/kg kroppsvikt (max 500 mg) 2 gånger/dag i 7 dagar. Vid penicillinallergi ges metronidazol 10 mg/kg kroppsvikt (max 500 mg) 2 gånger/dag tillsammans med klaritromycin 10 mg/kg kroppsvikt (max 500 mg) 2 gånger/dag.

Se Vårdprogram för *Helicobacter pylori* hos barn. (26)

Malignitet i esofagus och ventrikel

Esofaguscancer

Det diagnostiseras cirka 500 fall av esofaguscancer årligen i Sverige. Det rör sig om skivepitelcancer och adenokarcinom. De senare är relaterade till Barretts esofagus och blir allt vanligare. Riskfaktorer för utveckling av skivepitelcancer är rökning, alkohol, tidigare lutskada i esofagus och akalasi.

Sväljningsbesvär, dysfagi, är det dominerande symtomet och indicerar gastroscopisk undersökning.

Behandlingen är kirurgisk, eventuellt kombinerad med strålbehandling och/eller cytostatika.

Ventrikelcancer

Den årliga incidensen av ventrikelcancer i Sverige är cirka 800 fall, men incidensen minskar huvudsakligen på grund av sjunkande andel *H. pylori*-infekterade i befolkningen. Risken för cancerutveckling vid atrofisk gastrit anses inte så stor att det finns indikation för profylaktisk *H. pylori*-eradikering, eller regelbunden uppföljning med gastroscopi där en atrofi är känd. Patienter som tidigare har genomgått ventrikelresektion har en ökad risk, men detta föranleder inte heller regelbunden endoskopisk uppföljning.

Lymfom i ventrikeln är en viktig differentialdiagnos till adenokarcinom. En sällsynt men intressant typ är det *H. pylori*-relaterade MALT-lymfomet (mucosa associated lymphoid tissue lymphoma) som i tidiga stadier framgångsrikt kan behandlas med eradikering av *H. pylori*.

Symtomen på ventrikelcancer yttrar sig inte sällan som ”vanlig” dyspepsi, det vill säga utan alarmsymtom, så länge den är botbar.

Behandlingen av ventrikelcancer är kirurgisk och onkologisk (strålbehandling/cytostatika), medan behandlingen av lymfom främst sker med cytostatika och skräddarsys efter typ och stadiindelning. Femårsöverlevnaden är omkring 20 %.

Läkemedel

Saltsyranneutraliserande medel

Antacida ger symtomatisk lindring vid ulcussjukdom, refluxesofagit och syrabetingade epigastralgi. Antacida innehåller olika kombinationer av syranneutraliserande basiska salter, vilka kortvarigt neutraliserar ventrikelinnehållet.

Biverkningar, fränsett ökad förekomst av diarré vid hög dosering, är ytterst sällsynta och saknas vid korttidsbehandling. Vid långvarig medicinering med kalciumbikarbonat har hyperkalcemi rapporterats (mjölk-alkali-syndromet). Aluminium- och magnesiumhydroxid försämrar absorptionen av järnpreparat, tetracykliner och kinoloner och kan orsaka hypermagnesemi och hyperaluminemi vid njurinsufficiens.

Alginsyra, vars natriumsalt (alginat) ger upphov till en kolloidal gel som skiktas ovanpå ventrikelns innehåll, kan mekaniskt minska refluxbenägenheten. Alginatet är dessutom ett svagt antacidum och kan i esofagus neutralisera regurgiterad saltsyra.

Antacida och alginsyra säljs receptfritt.

Lokal mukosaprotektion

Sukralfat är ett icke-absorberbart basiskt aluminiumsalt av saccaros som övergår i aktiv form efter dissociation i sur miljö. Verkningsmekanismen är inte helt klarlagd, men effekten är lokal. Absorptionen från mag-tarmkanalen är försumbar. Den vanligaste biverkningen är förstoppning, vilken kan förklaras av specifik bindning av gallsyror. Sukralfat är inte aktuellt vid behandling av magsår även om indikationen formellt finns kvar.

Hämning av saltsyrasekretionen

H₂-blockerare

H₂-blockerarna famotidin och ranitidin hämmar magsäckens basala och stimulerade syrasekretion. Effekten är selektiv på den syraproducerande parietalcellens H₂-receptorer och substanserna påverkar i konventionella doser inte gastrinnivåerna i plasma eller sekretionen av intrinsic factor. Preparat med bikarbonat (ranitidin brustabletter) har fördelen av en snabb insättande effekt beroende på bikarbonattillsatsen, som är en fördel vid behovsmedicinering.

H₂-blockerare är godkända för behandling av duodenal- och ventrikululcus, men ingår inte längre i behandlingsrekommendationerna, samt för långtidsbehandling (underhållsbehandling) för att minska recidivrisken.

De olika H₂-blockerarna tycks vara likvärdiga ur behandlingssynpunkt. Biverkningar som rapporterats är förvirringstillstånd hos äldre och patienter med nedsatt njurfunktion, övergående diarré, yrsel, gynekomasti, övergående stegring av P/S-kreatinin, reversibel leverpåverkan och trötthet.

Genom interaktion mellan olika läkemedels levermetabolism kan H₂-blockerare påverka effekten av andra läkemedel. Framför allt är interaktion med antikoagulantia, teofyllin och antiepileptika av klinisk betydelse. Ranitidin och famotidin tycks uppvisa mindre risk för läkemedelsinteraktioner än det nu avregistrerade cimetidin.

Dosen av H₂-blockerare bör reduceras vid behandling av äldre och vid nedsatt njur- eller leverfunktion. Användning av H₂-blockerare under graviditet kräver en noggrann nytta-/riskavvägning. H₂-blockerare bör inte användas under amning.

H₂-blockerare, med eller utan bikarbonattillsats, finns i små förpackningar receptfritt.

Protonpumpshämmare (PPI)

I Sverige finns fem godkända substituerade benzimidazoler: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol och rabeprazol. Substanserna hämmar irreversibelt H⁺/K⁺-ATPas, den energikrävande protonpumpen i parietalcellens sekretoriska membran. Effekten är beroende på graden av syrasekretionshämmning varför ökad dosering kan krävas vid behandling av svårare grader av esofagit samt vissa ventrikululcus.

PPI har i kombination med två antibiotika visats eradikera infektion med *H. pylori* hos > 90 % av patienterna (se Terapirekommendationerna). Den biologiska tillgängligheten av PPI ökar vid nedsatt leverfunktion varför dosen bör sänkas i sådana fall.

Som en direkt konsekvens av ett förhöjt pH i ventrikeln föreligger ofta lätt förhöjda gastrinnivåer. Biverkningsprofilen för PPI är gynnsam men diarré, förstoppning, illamående, huvudvärk och hudutslag har rapporterats. Eventuell klinisk relevans av så kallad rebound-effekt vid utsättning av PPI, det vill säga att behandlingen i sig kan orsaka dyspeptiska besvär vid utsättandet (på grund av kvarvarande effekt utan PPI-inhibering på gastrin-parietalcell-saltsyracykeln) är omdiskuterad, och har i studier setts vid behandling med PPI i upp till 4–8 veckor.

På senare tid har risken för interaktion mellan vissa PPI (omeprazol och esomeprazol) och klopidogrel uppmärksamats och Läkemedelsverket har manat till försiktighet (27). En metaanalys på randomiserade kontrollerade studier ger dock inget stöd för ökad kardiovaskulär risk vid samtidig användning (28).

Esomeprazol, omeprazol och lansoprazol har som godkänd indikation profylaktisk behandling av NSAID-/ASA-gastropati.

Det finns vissa hållpunkter för att PPI-behandling hos multisjuka och äldre kan öka risken för bland annat gastrointestinala infektioner, malnutrition och frakturer. Detta understryker vikten av noggrann indikation och undvikande av slentrianmässig förskrivning (29, 30).

Omeprazol kan användas under graviditet (kategori A - rekommendationen bygger på resultat från tre prospektiva epidemiologiska studier (mer än 1 000 exponerade) som inte påvisade skadliga effekter av omeprazol på graviditeten eller på fostrets/det nyfödda barnets hälsa). Användning av esomeprazol under graviditet kräver en noggrann nytta-riskavvägning (kategori B1). Övriga PPI-preparat bör inte användas under graviditet (kategori B1–B3). Användning av omeprazol under amning kräver en noggrann nytta-riskavvägning (grupp II). Övriga PPI-preparat bör inte användas under amning (grupp IVa).

Man bör observera aktuella prisskillnader och eventuella inskränkningar i subventionen för vissa preparat.

PPI i små förpackningar är inte receptbelagda.

Prostaglandinanaloger

En syntetisk prostaglandin-PGE₁-analog, misoprostol, finns godkänd för behandling av och profylax mot ventrikelulcus inklusive de som orsakats av NSAID/ASA. Däremot har man inte sett någon minskad risk för utveckling av duodenalulcus. Misoprostol har huvudsakligen en mukosaprotektiv verkan för att skydda ventrikel- och duodenalslemhinnan.

En vanlig biverkning av misoprostol är diarré och misoprostol används, på grund av biverkningar och effektiva PPI-alternativ, endast i ringa omfattning. Medlet är kontraindicerat vid graviditet. Det finns även som kombination med NSAID, med samma biverkningsprofil.

Prokinetiska läkemedel

Metoklopramid används för tillfälligt bruk vid postoperativt illamående, vid gastropares, efter strål- och cytostatikabehandling samt hos uremiker. Läkemedlet är en dopaminantagonist med centralnervösa effekter på kränkingscentrum och med perifera effekter på gastrointestinalkanalen där den propulsiva motoriken synkroniseras. Metoklopramid kan ges intravenöst vid illamående om snabb effekt är önskvärd. Det kan även ges peroralt som tablett. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA rekommenderade under 2013 ändringar i användningen av metoklopramid. För att minimera risken för neurologiska och andra biverkningar ska metoklopramid bara förskrivas för korttidsanvändning (upp till 5 dagar). Dessutom rekommenderas lägre normaldos än tidigare samt vissa inskränkningar vad gäller indikationerna (31).

Till gruppen prokinetiska läkemedel räknas också domperidon, som är en dopaminantagonist med effekt och användningsområden som liknar metoklopramid. Efter en EU-gemensam granskning ska domperidoninnehållande läkemedel endast användas vid illamående och kräkningar samt vid gastropares, ofta som ersättningspreparat för metoklopramid på grund av gynnsammare biverkningsprofil. Tillgängliga data för effektivitet är inte tillräckliga för att stödja dess användning vid andra indikationer enligt Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Till patienter med terapiresistent illamående och/eller kräkning relaterat till gastropares (långsam magsäckstömning), utnyttjas ibland den prokinetiska effekten av erytromycin, ett makrolid-antibiotikum. Dosen som ges i detta syfte är lägre än då man eftersträvar preparatets antibiotiska effekt, oftast 100–200 mg peroralt cirka 30 minuter före måltid (32). För att minska risken för takyfylaxi-utveckling ges ofta preparatet endast under kor-

tare behandlingsperioder. Erytromycin interagerar med flera andra preparat vilket måste tas i beaktande innan preparatet sätts in, liksom risken för långt QT-syndrom (det ska inte ges till patientgrupper med risk för detta). Den prokinetiska effekten av erytromycin utnyttjas också ibland innan gastroskopi vid akut övre GI-blödning (250 mg i.v. 30 minuter före endoskopi) för att tömma magsäcken och därmed förbättra de diagnostiska och terapeutiska möjligheterna vid undersökningen (25).

Tricykliska antidepressiva

Liksom vid IBS används inte sällan antidepressiva läkemedel för att behandla symtomen vid funktionell dyspepsi, och då framför allt epigastriell smärta. De preparat som oftast används och där en positiv effekt vid funktionell dyspepsi har påvisats är tricykliska antidepressiva. I regel används doser som ligger under de doser som rekommenderas vid depressionsbehandling (26). Effekten tror man kommer av att dessa preparat påverkar smärtkänslighet i mage och tarm. De vanligaste biverkningarna vid användning av dessa preparat är muntorrhet, förstoppning och synstörningar, men biverkningar är relativt ovanliga eftersom låga doser av läkemedlen används. För SSRI- och SNRI-preparat finns ännu inga positiva studier vid funktionell dyspepsi.

Antiemetika

Illamående och kräkningar är vanliga symtom bland annat vid sjukdomar i övre mag-tarmkanalen. Ibland krävs symtomatisk behandling med centralt verkande antiemetika. Dessa läkemedel återfinns bland antihistaminika (H₁-receptorblockerare) och bland neuroleptika. Risken för tardiva dyskinesier minskar dock neuroleptikagruppens lämplighet för längre tids behandling. Även 5HT₃-antagonister med indikationen cytostatica-inducerat illamående, som ondansetron, granisteron, tropisetron och palonosetron, prövas ibland vid illamående och kräkning av annan genes (33).

Substitutionsmedel vid ventrikelsjukdomar

Substitution med vitamin B₁₂ i tablettform alternativt injektionsform är indicerad vid bortfall av intrinsic factor-produktion på grund av atrofisk gastrit och efter ventrikeloperationer. Se vidare i kapitlet Anemier, avsnittet Makrocytär anemi.

Andra läkemedel vid ulcussjukdom

Analgetika

Då NSAID och ASA kan orsaka dyspepsi, såväl med som utan ulcussjukdom, bör dyspepsibenägna patienter informeras om detta och utrustas med analgetika av annan typ. Lämpliga ersättningsanalgetika är paracetamol, vid svårare smärttillstånd i kombination med kodein eller tramadol.

Antibiotika

Rekommendationerna för eradikeringsbehandling av *H. pylori* redovisas i Terapirekommendationerna.

Referenser

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900–20.
- Brednoord AJ, Pandolfino JE, Smout AJ. Gastroesophageal reflux. *Lancet*. 2013; 381:1933–42.
- SBU. Dyspepsi och reflux. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2007. SBU-rapport nr 185. ISBN 9789185413171. www.sbu.se
- Vårdprogram för gastroesofageal refluxsjukdom hos barn och ungdomar. www.blf.net
- Vandenplas Y. Management of paediatric GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11: 147–57.
- Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1380–92.
- Ekström AM, Held M, Hansson LE, Engstrand L, Nyrén O. Helicobacter pylori in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology*. 2001;121:784–91.
- 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*. 2006;(2):CD002096.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD001960.
- Song H, Held M, Sandin S, et al. Increase in the Prevalence of Atrophic Gastritis Among Adults Age 35 to 44 Years Old in Northern Sweden Between 1990 and 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1592–600.
- Agréus L, Hellström PM, Talley NJ et al. Towards a healthy stomach – H.pylori prevalence in the same adult population over 23 years. *United European Gastroenterol J*. 2016;4:686–696.
- Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Gastrointestinal side-effects of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and new formulations. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20 Suppl 2:48–58.
- Delaney B, Moayyedi P, Ford AC, Forman D. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4) CD001961.
- Talley NJ, Vakil N, Delaney B, Marshall B, Bytzer P, Engstrand L, et al. Management issues in dyspepsia: current consensus and controversies. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:913–8.
- Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, Wreiber K, Nyhlin H, Bolling-Sternevald E, et al. Antimicrobial susceptibility of Helicobacter pylori strains in a random adult Swedish population. *Helicobacter*. 2006;11:224–30.
- Agréus L, Lööf L, Norlund A, Engstrand L. Utredning av dyspepsi i svensk primärvård kan bli effektivare Hälsoekonomisk analys av två handläggningsstrategier. *Läkartidningen*. 2014;111:CRSS.
- Agréus L, Lööf L, Simrén M et al. Nationella riktlinjer – Handläggning av dyspepsi, Helicobacter pylori och magsår, bakgrundsdokument. Stockholm: Svensk gastroenterologisk förening (SGF) och Svensk förening för allmänmedicin (SFAM); 2016. www.svenskgastroenterologi.se
- Sipponen P, Varis K, Fraki O et al. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. A clinical follow-up study of 454 outpatients. *Scand J Gastroenterol*. 1990;25:966–73.
- Hsu PI, Lai KH, Lo GH, Tseng HH, Lo CC, Chen HC, et al. Risk factors for ulcer development in patients with non-ulcer dyspepsia: a prospective two year follow up study of 209 patients. *Gut*. 2002;51:15–20.
- Talley NJ, Locke GR, Saito YA, et al. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study. *Gastroenterology*. 2015; 149:340–9.
- Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ*. 2013; 347:f4587.
- SBU. Blödande magsår. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2011. SBU-rapport nr 206. ISBN 9789185413423. www.sbu.se
- Park T, Wassef W. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014; 30:603–8.
- Laursen SB, Jørgensen HS, Schaffalitzky de Muckadell OB, Danish Society of Gastroenterology and Hepatology. National consensus on management of peptic ulcer bleeding in Denmark 2014. *Dan Med J*. 2014;61:B4969.
- Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47;a1–46.
- Vårdprogram för Helicobacter pylori hos barn. www.blf.net
- Läkemedelsverket. Interaktion mellan vissa PPI och klopidogrel. 2010-06-21. www.lakemedelsverket.se
- Gerson LB, McMahon D, Olkin I, Stave C, Rockson SG. Lack of significant interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: meta-analysis of existing literature. *Dig Dis Sci*. 2011;57:1304–13.
- Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-

- term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci*. 2011;56:931–50.
30. FDA. FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). www.fda.gov
 31. EMA. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. <http://www.ema.europa.eu>
 32. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N Engl J Med*. 1990;322:1028-31.
 33. Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;20:CD006272.

För vidare läsning

- a. Hultcrantz R, Bergquist A, Lindgren S, Simrén M, Stål P, Suhr O. Gastroenterologi och hepatologi. Liber AB; 2011. ISBN 9789147093861.
- b. Nyhlin H. Medicinska mag- och tarmsjukdomar. Studentlitteratur; 2008. ISBN 9789147908455.

© Läkemedelsverket | Senast ändrad: 2016-10-31 08:10