

Nya riktlinjer för handläggning av dyspepsi, H pylori och magsår

Lars Agréus, professor, sektionen för allmänmedicin, institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska institutet; Öregrunds vårdcentral
 ● lars.agreus@ki.se

Magnus Simrén, professor, avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition, institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Dyspepsi är en vanlig besöksorsak i primärvården och tar en stor del av gastroscopikapaciteten i anspråk med potentiell risk för långa väntetider för gastroscopi. Handläggningen, framför allt av yngre personer (< 50 år) utan alarmsymtom/-tecken, är inte enhetlig och inte heller alltid i harmoni med internationella rekommendationer, bland annat vad gäller indikationer för gastroscopi vid primär handläggning av outhärdad dyspepsi. Svensk gastroenterologisk förening har därför tillsammans med Svensk förening för allmänmedicin (SFAM) tagit fram nya nationella riktlinjer [1].

Symtom

Kardinalsymtom vid dyspepsi är smärta, värk eller sveda i epigastriet, fyllnadskänsla efter måltid samt tidig mättnadskänsla [2]. Andra symtom som ibland inbegrips i eller kopplas till dyspepsi är uppkördhet eller svullnadskänsla upp till i buken, besvärande rapningar, illamående, symtomlindring eller -förvärring vid intag av viss mat och dryck samt symtomlindring av syrahämmande medicinering. De alarmsymtom/-tecken som redovisas i Figur 1 måste efterforskas eftersom dessa indikerar behov av mer noggrann undersökning för att utesluta/bekräfta medicinskt sett mer allvarliga orsaker till symtomen [2-4].

Orsaker till dyspepsi

Duodenalsår är i ca 95 procent av fallen associerade med *Helicobacter pylori*-infektion [4]. Sjukdomen kan ibland spontanläka [5], men är obehandlad recidiverande.

Ventrikelsår är i ca 70 procent av fallen associerade med *H pylori*-infektion. NSAID eller ASA (även i låg dos) anses orsaka huvuddelen av resterande 30 procent [6]. *H pylori*-infekterade personer som intar NSAID eller ASA har en ökad risk att utveckla magsår [7, 8]. Kortikosteroider till en i övrigt frisk patient anses inte ulcerogena [9]. Både duodenal- och ventrikelsår kan vara symtomfria [7, 10].

Cancer i magsäcken kan ge dyspeptiska symtom. Det finns inga belägg för att yngre personer med en tidig, ännu botbar cancer söker läkare för dyspepsi utan att ha alarmsymtom/-tecken [11].

Funktionell dyspepsi, som är den klart vanligaste förklaringen till dyspepsi, anses föreligga när organisk sjukdom med rimlig utredning (enligt nedan, minimum B-Hb och gastroscopi) är utesluten [2]. Orsaken är inte klarlagd men anses kunna vara störningar i motorik och smärtekänslighet i mag-tarmkanalen samt avvikande interaktion mellan nerver i mag-tarmkanalen och centrala nervsystemet [2]. Anamnestiskt ska minst ett av ovan nämnda kardinalsymtom ingå, och tillståndet kan beroende på symtomprofil även benämnas EPS (epigastric pain

»Handläggningen, framför allt av yngre personer (< 50 år) utan alarmsymtom/-tecken, är inte enhetlig och inte heller alltid i harmoni med internationella rekommendationer ...«

syndrome) vid värk/smärta eller sveda i epigastriet eller PDS (postprandial distress syndrome) vid fyllnadskänsla efter måltid och tidig mättnadskänsla [2]. Möjligen finns skillnader i patofysiologin mellan EPS och PDS [2], men skillnad i symtomprofil kan inte kliniskt särskilja magsår och funktionell dyspepsi [3, 4]. Funktionell dyspepsi anses endast undantagsvis ha ett samband med *H pylori*-infektion eller syra [12, 13].

Gastroesofageal refluxsjukdom, irriterad tarm (IBS), celiaki, sjukdom i lever eller bukspottkörtel, kardiovaskulär sjukdom samt intag av vissa läkemedel utöver NSAID och ASA kan ibland ge dyspeptiska besvär [1].

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori-infektion är tillsammans med NSAID och ASA samt rökning associerad till de flesta organiska sjukdomar i magsäck och duodenum. Man infekteras som barn [14], med en tydlig koppling till låg socioekonomisk status [15]. Allt färre barn infekteras i dag [15], vilket leder till en så kallad kohorteffekt med en successivt sjunkande prevalens med åren även hos äldre [16]. I Sverige är ca 30 procent av befolkningen infekterad; bland de yngsta är prevalensen ca

HUVUDBUDSKAP

● Patient med outhärdad dyspepsi handläggs enligt följande:

- Om debut ≥ 50 års ålder – alltid gastroscopi.
- Om debut < 50 års ålder och minst ett alarmsymtom/-tecken – alltid gastroscopi.
- Om debut < 50 års ålder och inga alarmsymtom/-tecken – »testa och behandla« (test and treat), inte gastroscopi.

● Patient som efter gastroscopi fått diagnosen funktionell dyspepsi samt har symtom som påtagligt påverkar livskvalitet och där man påvisat en pågående *Helicobacter pylori*-infektion bör erbjudas eradikering.

FAKTA 1. Definitioner

- Dyspepsi definieras som smärta eller obehag centralt i övre delen av buken/epigastriet som antas ha sitt ursprung i magsäcken eller tolvfingertarmen.
- Med outredd dyspepsi avses den kombination av symptom som en patient presenterar vid första läkarbesöket, det vill säga innan någon undersökning gjorts.
- Vid *organisk* dyspepsi kan orsaken hittas vid en rimlig klinisk utredning.
- Vid *funktionell* dyspepsi finner man inte någon sådan förklaring.

10 procent, bland de äldsta upp till 40 procent [17-19]. Prevalensen är således i sjunkande [18, 19]. I låginkomstländer kan dock över 90 procent vara infekterade, vilket man måste ha i åtanke vid handläggning av utlandsfödda.

Ungefär 70-80 procent av de infekterade får aldrig några besvär [12, 20]. Av dem som är infekterade får 10-20 procent någon gång sår i tolvfingertarmen eller magsäcken [4, 21].

Infektion kan hos äldre ge upphov till atrofisk gastrit [15] och är även associerad med ventrikelcancer [22]. Eradikering före 45-50 års ålder kan sannolikt reducera risken för cancer [23] och även för malabsorption av framför allt vitamin B₁₂ men även andra näringsämnen [24].

Handläggning vid outredd dyspepsi

»Testa och behandla« (test and treat). Patienter < 50 år utan alarmsymtom/-tecken (Figur 1) bör handläggas enligt »testa och behandla«-principen. Detta innebär att man söker efter riskfaktorn H pylori med icke-invasiv analysmetod (se nedan) och sedan behandlar (eradikerar) befintlig infektion. Detta rekommenderas som första alternativ av alla vårdprogram i västvärlden [1]. Metoden kan användas även vid låg prevalens av infektionen [25].

Gastroskopi. Följande gäller för gastroskopi:

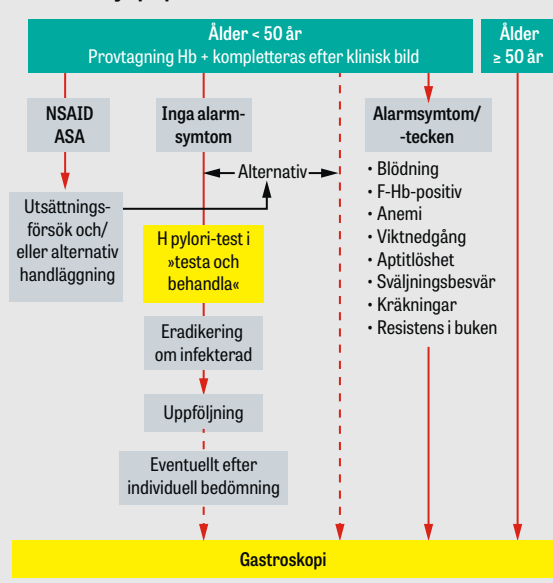
- Patienter ≥ 50 år med nydebuterad dyspepsi bör alltid genomgå gastroskopi.
- Patienter < 50 år bör alltid genomgå gastroskopi om det finns alarmsymtom/-tecken.
- Absoluta indikationer för gastroskopi framgår av Figur 1. Relativa indikationer är NSAID-/ASA-behandling och starkt önskemål om gastroskopi hos patienten.
- Gastroskopi bör ske inom 2 veckor [1].

Protonpumpshämmare direkt. SBU avråder från att förskriva protonpumpshämmare (PPI) som enda åtgärd [4] men i praktiken görs det ändå. Ett behandlingsförsök måste noggrant utvärderas och vid avsaknad av symtomlindring avbrytas.

Vetenskaplig bakgrund

Metaanalyser av randomiserade kontrollerade studier som jämför »testa och behandla« med »gastroskopi direkt« på yngre patienter utan alarmsymtom/-tecken [26, 27] visade jämförbar effekt på symptom och patientnöjdhet efter 6-12 månader, men »testa och be-

FIGUR 1. Handläggning av förstagsbesök vid outredd dyspepsi



Figur 1. Evidensbaserad handläggning av outredd dyspepsi. Handläggning enligt heldragna linjer förordas i detta vårdprogram.

handla« [28] var billigare och minskade antalet gastroskopier med 66-75 procent [27]. En svensk hälsoekonomisk simulering [29] visade att »testa och behandla« var 20 procent billigare än »gastroskopi direkt« och resulterade i 81 procent färre gastroskopier.

Laboratorieanalyser

Test för H pylori utan gastroskopi. För indirekta test för H pylori - utan gastroskopi - gäller följande:

- Helblodstest: Ska inte användas.
- Serologi: God sensitivitet (95-99 procent) men dålig specificitet (ca 70-80 procent) [30]. Kan således användas för att utesluta infektion, men ett positivt svar bör bekräftas med ett icke-blodbaserat test. Ska inte användas för eradikeringskontroll.
- Ureautandningstest (UBT) respektive fekalt ELISA-test för H pylori-antigen (F-Hp) har ca 95 procent sensitivitet och specificitet [31]. Patienten måste vara utan PPI i 1-2 veckor före testen. Testen är utmärkta för eradikeringskontroll.

Test för H pylori vid gastroskopi. För direkta test för H pylori vid gastroskopi kan man ta biopsier från antrum och analysera för H pylori med så kallade snabbureastest, histologi eller odling med resistensbestämning. Alla metoderna har hög känslighet [32].

Övrig provtagning. Oavsett ålder bör Hb kontrolleras. Leverprov, transglutaminasantikroppar (anti-tTG), CRP/SR och F-Hb testas efter individuell bedömning.

Behandling

Funktionell dyspepsi. Man har ofta velat relatera funktionell dyspepsi till livsstil, psykosociala faktorer och kosthåll, men i översiktsartiklar finner man inga säkra samband [4, 33].

Metaanalyser [12, 34] av eradikeringsterapi vid H py-

lori-positiv funktionell dyspepsi visar ett NNT (number needed to treat) på 14 för att bli symtomfri eller påtagligt förbättrad [12, 34]. Projektgruppens [1] bedömning är ändå att man vid långvarig och/eller återkommande H pylori-positiv funktionell dyspepsi som påtagligt påverkar patientens livskvalitet, liksom vid undersökt dyspepsi hos patienter < 50 år utan alarm-symtom/-tecken, bör erbjuda patienten eradikering av infektionen, även med tanke på de potentiellt allvarliga konsekvenser infektionen kan medföra.

Syrhämmande läkemedel (framför allt PPI) ger ibland viss symtomlindring; i olika studier är NNT ungefär 10. Effekt ses huvudsakligen hos gruppen med dominerande smärta i epigastriet [4, 13]. Initierad behandling måste utvärderas, lämpligen efter ungefär två veckor. Tricykliska antidepressiva i låg dos kan, liksom vid andra funktionella mag-tarmsjukdomar, ha viss symtomlindrande effekt vid EPS (men inte vid PDS) [35]. Prokinetika har inte någon dokumenterad effekt [4].

Duodenalsår. Vid gastroskopiskt verifierat duodenalsår ges en veckas eradikeringsbehandling enligt nedan utan föregående test för H pylori. Om patienten blir symtomfri behövs ingen kontroll.

Ventrikelsår. Efter test för H pylori i samband med gastroskopi ges PPI samt, vid positivt test för H pylori, en veckas eradikeringskur enligt nedan. PPI-behandling

motsvarande 20 mg omeprazol ska sedan pågå tills såret är läkt vid kontrollgastroskopi, vilken bör ske efter ca 6–8 veckor. Biopsier ska alltid tas från sårområdet för att utesluta malignitet. Vid H pylori-negativa sår ges enbart PPI. Effekten av eventuell eradikering bör följas upp tidigast 4 veckor efter avslutad PPI-behandling.

Eradikeringsbehandling. För eradikering av H pylori ges PPI × 2 + amoxicillin 1 g × 2 + klaritromycin 500 mg × 2 under en vecka. Vid allergi mot penicillin ges PPI × 2 + klaritromycin 500 mg × 2 + metronidazol 400 mg × 2 under en vecka. Handläggning vid terapivikt redovisas i vårdprogrammet [1].

NSAID/ASA och dyspepsi/magsår

Gastroskopi bör övervägas hos patienter som får dyspeptiska besvär och/eller tecken på magsår under NSAID-/ASA-behandling, framför allt om sådan medicinering inte kan sättas ut [36, 37]. Gastroskopin bör utföras under pågående besvär men är i praktiken inte alltid genomförbar, till exempel hos gamla och sköra personer. En kort översikt över denna problematik finns i vårdprogrammet [1]. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
- Lars Löf, projektgruppen för de nationella riktlinjerna, har bidragit med editering.

Citera som: Läkartidningen. 2017;114:ECUW

REFERENSER

- Vårdprogram. Dyspepsi - handläggning av utredd dyspepsi, okomplicerade duodenal- och ventrikelsår samt funktionell dyspepsi. Stockholm: Svensk gastroenterologisk förening (SGF), Svensk förening för allmänmedicin (SFAM); 2016. http://www.svenskgastroenterologi.se/sites/default/files/pagefiles/vardprogram_utredd_dyspepsi_2016.pdf
- Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1380-92.
- Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, et al. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA*. 2006;295:1566-76.
- Dyspepsi och reflux. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2007. SBU-rapport nr 185.
- Frederiksen HJ, Matzen P, Madsen P, et al. Spontaneous healing of duodenal ulcers. *Scand J Gastroenterol*. 1984;19:417-21.
- Ford AC, Delaney BC, Forman D, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(19):CD003840.
- Aro P, Storskrubb T, Ronkainen J, et al. Peptic ulcer disease in a general adult population: the Kalixanda study: a random population-based study. *Am J Epidemiol*. 2006;163:1025-34.
- Sotres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, et al. Peptic ulcer bleeding risk. The role of Helicobacter pylori infection in NSAID/low-dose Aspirin users. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:684-9.
- Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4:e004587.
- Bernersen B, Johnsen R, Straume B, et al. Towards a true prevalence of peptic ulcer: the Sorreisa gastrointestinal disorder study. *Gut*. 1990;31:989-92.
- McColl K. Endoscopy is not necessary before treating Helicobacter pylori in patients with uncomplicated dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:474-6.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks JJ, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD002096.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(18):CD001960.
- Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of Helicobacter pylori infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:182-9.
- Graham DY. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20:5191-204.
- Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J, et al. Helicobacter pylori and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1480-2.
- Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, et al. A negative Helicobacter pylori serology test is more reliable for exclusion of premalignant gastric conditions than a negative test for current H pylori infection: a report on histology and H pylori detection in the general adult population. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:302-11.
- 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(9):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;4:686-96.
- Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med*. 1989;321:1562-6.
- Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:449-90.
- Ekström AM, Held M, Hansson LE, et al. Helicobacter pylori in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology*. 2001;121:784-91.
- Kabir S. Effect of Helicobacter pylori eradication on incidence of gastric cancer in human and animal models: underlying biochemical and molecular events. *Helicobacter*. 2009;14:159-71.
- Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskas L, et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:136-47.
- Agréus L, Talley NJ, Jones M. Value of the »Test & Treat« strategy for uninvestigated dyspepsia at low prevalence rates of Helicobacter pylori in the population. *Helicobacter*. 2016;21(3):186-91.
- Ford AC, Qume M, Moayyedi P, et al. Helicobacter pylori »test and treat« or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology*. 2005;128:1838-44.
- Delaney BC, Moayyedi P, Ford AC, et al. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD001961.
- Lassen AT, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Helicobacter pylori test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: 6.7 year follow up of a randomised trial. *Gut*. 2004;53:1758-63.
- Agréus L, Löff L, Norlund A, et al. Utredning av dyspepsi i svensk primärvård kan bli effektivare. Hälsoekonomisk analys av två handläggningsstrategier. *Läkartidningen*. 2014;111:CRSS.
- Redén S, Petersson F, Törnkrantz E, et al. Reliability of diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:940650.
- Dzierzanowska-Fangrat K, Lehours P, Megraud F, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2006;11(Suppl 1):6-13.
- Sudraba A, Daugule I, Rudzite D, et al. Performance of routine Helicobacter pylori tests in patients with atrophic gastritis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2011;20:349-54.
- Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. NICE Clinical guideline CG184. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
- Lacy BE, Talley NJ, Locke GR 3rd, et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:3-15.
- 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.e2.
- Straus WL, Ofman JJ, MacLean C, et al. Do NSAIDs cause dyspepsia? A meta-analysis evaluating alternative dyspepsia definitions. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1951-8.
- Hollenz M, Stolte M, Leodolter A, et al. NSAID-associated dyspepsia and ulcers: a prospective cohort study in primary care. *Dig Dis*. 2006;24:189-94.

SUMMARY

New Swedish guidelines for the management of dyspepsia, H pylori, and duodenal and gastric ulcers

The management of dyspepsia in Sweden differs between national county councils, and is often not in line with international recommendations. The Swedish Society of Gastroenterology has together with the Swedish College of General Practice (SFAM) developed new national guidelines for the management of uninvestigated dyspepsia, functional dyspepsia, Helicobacter pylori, and uncomplicated duodenal and gastric ulcers. The new Swedish guidelines emphasize that patients under 50 years of age with new onset of uninvestigated dyspepsia without any alarm symptoms or signs can be managed with the »Test and treat« strategy. Moreover, patients with a known H pylori infection and bothersome symptoms of functional dyspepsia shall be offered eradication therapy. The recommendations for triple therapy for H pylori eradication take into account the estimated average national antibiotic resistance patterns, environmental factors and potential effects on gut microbiota.