



Nationell riktlinje

2016

**På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse
i samarbete med Svensk Förening för Allmänmedicin (SFAM)**

Outredd dyspepsi, okomplicerade duodenal- och ventrikelsår samt funktionell dyspepsi

Datum för fastställande: 2015-09-01

Datum för översyn: 2016-10-11

Datum för revidering:

Arbetsgruppens ordförande:

Lars Agréus, senior professor, distriktsläkare.

lars.agreus@ki.se

Arbetsgruppens medlemmar:

Lars Lööf, seniorprofessor, gastroenterolog.

Magnus Simren, professor, gastroenterolog,

Rickard Ekesbo, docent, distriktsläkare.

Rein Seensalu, docent, gastroenterolog.

Anders Ehnberg, distriktsläkare.

Lars Engstrand, professor, mikrobiolog.

Christer Staël von Holstein, docent, kirurg.

Innehåll

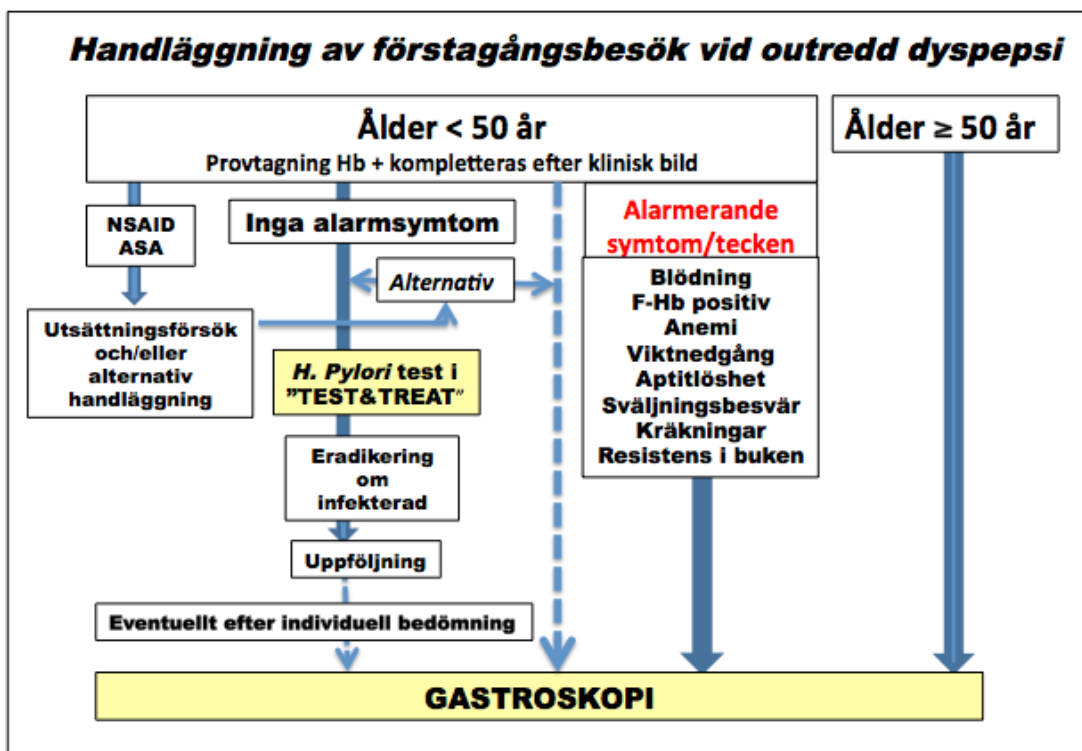
Sammanfattning	4
Bakgrundsdocument	11
Uppdrag	11
Definitioner	11
Process och Nyckelbudskap	12
Symtom vid dyspepsi	12
Bakomliggande orsaker till dyspepsi	12
Helicobacter pylori	16
Utredning vid "outredd dyspepsi"	18
Gastroskopi	18
Alternativ till gastroskopi hos patienter	
< 50 års ålder utan alarmsymtom/-tecken	19
Vetenskaplig bakgrund till olika handläggningssätt enligt SBU	19
Metaanalyser	19
Internationella riktlinjer	20
Möjliga laboratorieanalyser	21
Tester för Helicobacter pylori	21
Direkta test (biopsi via gastroskop)	21
Indirekta test (utan gastroskop)	
Helblodtest	21
Serologi	21
<i>Icke blodbaserade test</i>	
Ureat breath test	22
Feces test	22
Biopsi andra indikationer	22
Kompletterande laboratorieanalyser	22

Överväganden vid låg prevalens av H. Pylori	23
Aspekter på hälsoekonomi	23
Aspekter på väntetider	24
Eventuell riskeliminering	25
Patientlagen	25
Behandling	26
Funktionell dyspepsi	26
Livsstil	26
Eradikering	26
Syrahämmare, prokinetika och antidepressiva	28
Förklaringsmodell	29
Eradikering och uppföljning	29
Funktionell dyspepsi och ”Test and treat”	29
Duodenalulcus	29
Ventrikelulcus	30
Synpunkter på olika antibiotika	31
Miljöaspekter	31
Antibiotikaförbrukning	32
NSAID/ASA och dyspepsi/ulcus	33
Referenser	34
Projektgrupp	45

Sammanfattning

Dyspepsi-handläggning av outhärad dyspepsi, okomplicerade duodenal- och ventrikelsår samt funktionell dyspepsi. Ett uppdrag för SGF och SFAM

Figur. Evidensbaserad handläggning av outhärad dyspepsi enligt SBU. Handläggning enligt heldragna linjer förordas i denna rekommendation.



Nyckelbudskap handläggning outhärad dyspepsi

- Om debut ≥ 50 års ålder – alltid gastroskopi.
- Om < 50 års ålder och alarmsymptom/-tecken – gastroskopi.
- Om < 50 års ålder och inga alarmsymptom/-tecken – ”Test& treat” och inte skopi.

- Patient som efter skopi fått diagnosen funktionell dyspepsi samt symptom som påtagligt påverkar livskvalitet och där man påvisat en pågående *H. Pylori* infektion ska erbjudas eradikering efter individuell bedömning.

Definitioner.

Dyspepsi:

Sammanfattande begrepp för symptom (uppkördhet efter maten, tidig mättnadskänsla, smärta eller brännande känsla lokaliserad till övre maggropen) som antas ha sitt ursprung i magsäcken eller tolvfingertarmen

Outredd dyspepsi

Symptomkluster som en patient presenterar vid första läkarbesöket.

Funktionell dyspepsi

Diagnos efter en gastroskopi (och eventuella övriga undersökningar) som inte visar någon organisk sjukdom.

Alarmsymptom och tecken

Avvikande fynd i anamnes, status och eller vid laborationer: anemi, ockult blod i avföringen, ikterus, resistens i buken, ofrivillig viktnedgång, kräkningar, aptitlöshet eller aversion mot viss mat, smärta som strålar ut mot ryggen och sväljningsbesvär, samt även ”nyttillkommen tidig mättnadskänsla senaste 3 veckorna”.

Bakomliggande orsaker till dyspepsi.

Besvären anses kunna vara funktionella, eller bero på duodenalsår, ventrikelsår och cancer i magsäcken. Gastroesofageal reflux sjukdom (GERD) och irritable bowel syndrome (IBS) kan ha epigastriet som enda eller dominerande smärtlokalisering. Även celiaci kan yttra sig som dyspepsi, liksom sjukdomar utanför magsäck-duodenum. NSAID och ASA, och vissa andra läkemedel, kan ge dyspeptiska besvär.

Helicobacter pylori (H. pylori)

H. pylori-infektion är tillsammans med NSAID- och ASA-konsumtion samt rökning associerat till merparten av de organiska sjukdomstillstånden i magsäck och duodenum. I Sverige är ca 30 % infekterade, bland de yngsta kanske 10 %, bland de äldsta > 40 %. Prevalensen är i sjunkande. I låginkomstländer kan >90 % vara infekterade, vilket man måste ha i åtanke vid handläggning av utlandsfödda.

Ungefär 70-80 % av de infekterade aldrig får några subjektiva besvär. Infektionen kan vara en del av patogenesen i ca 7 % (Number needed to treat, NNT=14) av de med funktionell dyspepsi. Av de infekterade får 10-20 % någon gång sår i tolvfingertarmen (bulben) eller magsäcken. Ventrikelcancer är associerad med *H. pylori*-infektion i 70–90% av fallen.

Utredning vid outredd dyspepsi

Gastroskopi

- Patienter som är ≥ 50 år bör alltid gastroskoperas.
- Patienter < 50 år bör alltid gastroskoperas om det finns ”alarmsymptom/-tecken” enligt ovan.

Absoluta indikationer för gastroskopi vid dyspepsi

- Debut av symtom efter 50 års ålder
- Dysfagi (svårt att svälja)
- Odynofagi (smärta vid sväljning)
- Upprepade kräkningar
- Viktnedgång
- Anamnes på gastrointestinal blödning (anemi, positivt F-Hb-test)
- Malignitetsmisstanke
- Palpabel resistens

Relativa indikationer

- NSAID-/ASA-behandling
- Önskemål om gastroskopi hos patient

Laboratorieanalyser

Tester för *Helicobacter pylori*.

A: Direkta test – via gastroskop

Vid gastroskopi kan man biopsa och analysera för *H. pylori* antingen med s.k. snabbureas test (t ex. CLO test), där svar fås inom ett dygn, eller med histologi eller odling med resistensbestämning. Alla metoderna har hög känslighet.

Vid en gastroskopi utan makroskopiska fynd bör man endast biopsa efter individuell bedömning gjord av remitterande/behandlande läkare eller av skopisten efter utförlig anamnes. Se vidare under Funktionell dyspepsi nedan. Remitterande skall även överväga om det är lämpligt att istället, med hänsyn till symptom, övrig information och ålder, göra en F-Hp test eller en UBT istället för en gastroskopi.

B: Indirekta test – utan gastroskop

Blodbaserade test

Helblods test – ska inte användas.

Serologi: God sensitivitet (95-99%) men dålig specificitet (ca 70-80 %).. Kan användas för att utesluta infektion, men ett positivt svar bör alltid bekräftas.

Serologi ska inte användas för eradikeringskontroll.

Icke blodbaserade test

Urea breath test (UBT) och Fecal Helicobacter pylori-Antigen ELISA (F-Hp) har cirka 95 % sensitivitet och specificitet. Patienten måste vara utan PPI i 1-2 veckor.

Utmärkt för eradikeringskontroll.

Kompletterande laboratorieanalyser vid oundersökt dyspepsi.

Oavsett ålder bör blodvärdet (Hb) kontrolleras. Prov på blod i avföringen kan övervägas. Leverprover, vävnadstransglutaminas (anti-tTG) och CRP/SR tas efter individuell bedömning.

Alternativ till gastroskopi hos patienter < 50 års ålder utan alarmsymptom/-tecken:

A. Gastroskopi direkt på alla med oundersökt dyspepsi om kortare väntetid för gastroskopi än 2 veckor .

B. ”*Test and treat*”: Leta efter riskfaktorn för organisk sjukdom att vara infekterad med *H. Pylori*, och behandla (”eradikera”) infektionen.

Projektgruppen rekommenderar som rutinhandläggning vid oundersökt dyspepsi hos patienter < 50 år och utan alarmsymptom/-tecken i första hand ”test & treat”.

Behandling

Funktionell dyspepsi

Livsstil

Evidensen för livsstilsråd, inklusive råd avseende alkohol och rökning, är svag.

Protonpumpshämmare (PPI)

PPI kan ge symtomlindring i vissa fall (Number needed to treat (NNT) 10). Man skall utvärdera effekten, lämpligen efter ungefär två veckor. För att undvika slentrianförskrivning skall det fortlöpande kontrolleras att indikationen kvarstår.

Eradikering av H. Pylori infektion

Eradikering kan ge symtomlindring i vissa fall (NNT 14).

Behandlande/remitterande läkare eller skoperande läkare initierar sådan behandling endast efter individuell bedömning och vid långvariga besvär som är så uttalade att patientens livskvalitet påverkas. Efter eradikering ska effekten utvärderas, lämpligen efter ungefär en månad, och vid kvarstående/återkommande besvär kontrolleras eradikeringseffekten med F-Hp test eller alternativt UBT.

Tricykliska antidepressiva i lågdos (amitryptilin 50 mg) har nyligen visats kunna ha en viss effekt vid dyspepsi (med smärta eller brännande känsla, ”Epigastric pain syndrome”), till skillnad från SSRI (escitalopram)

Prokinetika

Prokinetika anses enligt SBU (och andra) inte ha någon dokumenterad effekt.

Förklaringsmodell

Läkaren måste lämna en bra förklaringsmodell, och försöka göra en ”otrygg symptomatiker trygg” (”reassurance”) eftersom tillståndet ofta är mer eller

mindre kroniskt.

Duodenalulcus och ventrikelulcus

Se nedan under ”Eradikering”

Eradikering av *H. pylori* vid funktionell dyspepsi, vid ”test and treat”, duodenalulcus och ventrikelulcus

1. Förstagångseradikering

PPIx2 + amoxicillin 1 g x 2 + klaritromycin 500 mg x 2 i en vecka.

Alternativ vid allergi mot penicillin;

PPIx2 + Metronidazol 400 g x 2 + klaritromycin 500 mg x 2 i en vecka.

Vid utebliven effekt av förstagångseradikering vid ”test and treat” respektive duodenalulcus hänvisas till bakgrundsdocumentet nedan.

Ventrikelulcus följs alltid upp – se punkt 2 nedan

2. Ventrikelulcus-uppföljning efter diagnos med gastroskopi

PPI behandling som ska pågå till såret är läkt vid obligatorisk kontrollgastroskop, vilket vanligtvis bör ske efter 6-8 veckor

Såret ska biopseras med frågeställning neoplasi. Om såret inte är läkt tas nya biopsier från såret för att utesluta malignitet, och såret följs sedan med gastroskopi till läkning. Biopsiers skall slutligen även tas från ärr, eftersom även maligna sår kan läka av PPI. Om *H. Pylori* positiv ges 1 veckas eradikeringskur som vid duodenalulcus som komplement till pågående PPI behandling.

NSAID/ASA och dyspepsi/ulcus

Se bakgrundsdocumentet nedan

Bakgrundsdocument

Uppdrag.

Uppdrag för Svensk Gastroenterologisk Förening (SGF) och Svensk Förening för Allmänmedicin (SFAM) avseende vårdprogram för outhärdad dyspepsi

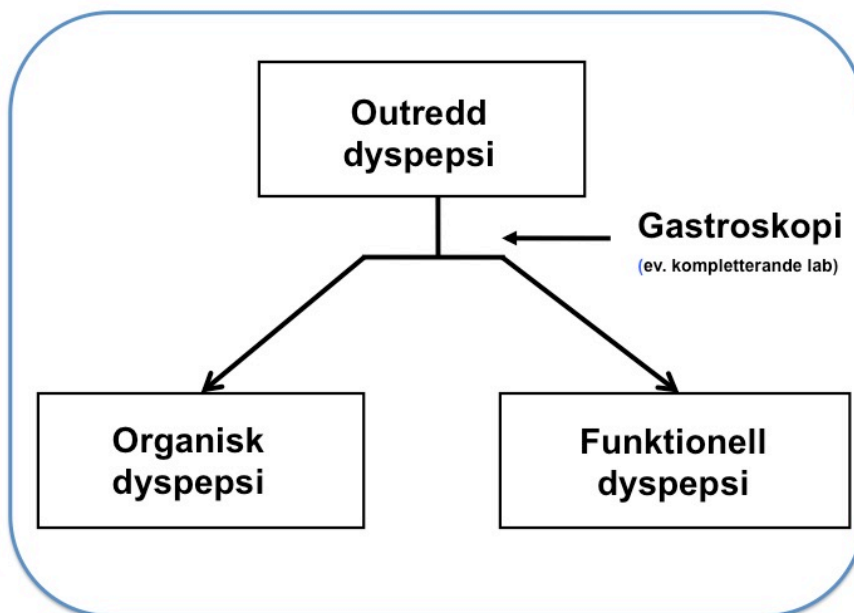
Definition.

Dyspepsi är ett sammanfattande begrepp för symptom (uppkördhet efter maten, tidig mättnadskänsla, smärta eller brännande känsla lokaliserad till övre delen av buken/epigastriet) som antas ha sitt ursprung i magsäcken eller tolvfingertarmen (1, 2).

Med ”Outhärdad dyspepsi” (efter engelskan ”*uninvestigated dyspepsia*”) avses enligt SBU (2) det symptomkluster som en patient presenterar vid första läkarbesöket.

Orsaken kan vara *organisk* d.v.s. upptäckbar med undersökningsmetoder använda i klinisk vardag, d.v.s. i praktiken oftast gastroskopi. Om man inte finner någon förklaring vid rimlig utredning benämns dyspepsin som *funktionell*.

Begreppen illustreras i **Figur 1**.



Process och nyckelbudskap

Projektgruppen (se sidan 38) har bestått av tre gastroenterologer, tre allmänläkare, en kirurg och en mikrobiolog. Arbetet skedde i en modifierad Delphiprocess (3). Sammanställande (L.A.) tog fram ett faktaunderlag med 38 potentiella diskussionspunkter, samt referenser. Detta cirkulerades till varje medlem som utan att kunna se varandras svar kunde svara Ja/Nej/Vet ej/Kommentar. Svaren sammanställdes i en löpande text, som cirkulerades med ny förfrågan där full koncensus ej nåtts. Det hölls även två face-to-face möten, ett före och ett efter processen för att harmonisera texten. Dessutom hölls en telefonkonferens avseende eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*). Slutprodukten har sedan godkänts av alla. Ur dokumentet vill vi framhålla några ”nyckelbudskap”:

Nyckelbudskap vid handläggning av outhärdad dyspepsi.

- Om debut ≥ 50 års ålder – alltid gastroskopi.
- Om < 50 års ålder och alarmsymptom/-tecken-gastroskopi.
- Om < 50 års ålder och inga alarmsymptom/-tecken – ”Test and treat” och inte skopi.
- Patient som efter skopi fått diagnosen funktionell dyspepsi samt symptom som påtagligt påverkar livskvalitet och där man påvisat en pågående *H. Pylori* infektion ska erbjudas eradikering efter individuell bedömning.

Symptom

Dyspepsi definieras som smärta eller obehag centralt i övre delen av buken/epigastriet

Bakomliggande orsaker till dyspepsi.

Funktionell dyspepsi definieras enligt Rome IV kriterierna (1) som

”Epigastric pain syndrome, EPS”

Värk/smärta i epigastriet

Brinnande/svidande smärta i epigastriet

”Postprandial distress syndrome, PDS”

Fyllnadskänsla efter måltid

Tidig mättnadskänsla

i frånvaro av påvisbar organisk sjukdom vid rimlig utredning

Man har tidigare använt benämningarna ”ulcuslik” (liknar EPS) respektive ”dysmotilitetslik” (liknar PDS) dyspepsi - underförstått att det skulle beskriva bakomliggande etiologi. Modern forskning antyder också skillnader i patofysiologi mellan EPS och PDS (4). Dock är skillnaden i symptomprofil för liten för att vara kliniskt användbar som diskriminator mellan ulcussjukdomen och funktionell dyspepsi (2, 5). Andra symptom som ibland inbegrips i eller kopplas till dyspepsi är, uppkördhet eller svullnadskänsla upptill i buken, besvärande rapningar, illamående, lindring eller förvärring av viss mat och dryck, samt symtomlindring av syrahämmande mediciner. (1)

Symtomen skall enligt Rome IV ha funnits de senaste tre månaderna samt börjat för mer än sex månader sedan för att betecknas som icke-tillfälliga. Organisk sjukdom ska med anamnes, fysikalisk undersökning, viss basal provtagning och ibland gastroskopi, vara uteslutet.

Etiologin till funktionell dyspepsi är inte klarlagd. Tillståndet beror troligen på en kombination av motorikstörning (ändrad propulsion samt även att födan i högre utsträckning lagras i antrum i stället för i fundus p.g.a. nedsatt ackommodation av övre delen av magsäcken vid intag av föda) och ökad smärtekänslighet i magsäcken, samt störd nervkommunikation- och interaktion mellan perifera och centrala nervsystemet. Funktionell dyspepsi anses ha ett svagt samband med *H. pylori*-infektion eller graden av saltsyraproduktion. Eradikering av *H. pylori*-

infektion vid funktionell dyspepsi resulterar i ett behandlingsresultat där 1 av 14 behandlade har effekt av terapin i upp till ett år (Number needed to treat (NNT) är 14 (6)). Enbart syrereduktion med PPI resulterade i NNT 1 av 10 under pågående kur, det senare dock med reservation för att man kan ha inkluderat patienter med refluxsjukdom där epigastralgi är det dominerande symptomet (7).

Duodenalsår (*duodenal ulcer*, DU) och ventrikelsår (*gastric ulcer*, GU) kan ge samma symptom som funktionell dyspepsi, men även symptom som nattlig smärta, hungerliknande smärta, illamående, kräkningar och besvär som lindras av viss mat, dryck eller syrereducerande medicinering. Magsår kan även vara helt symptomfria i upp till en tredjedel av fallen (8, 9) vilket betyder att man inte söker läkare. Ett symptomfritt blödande magsår kan upptäckas vid anemiutredning eller vid akut blödning.

Duodenalsår är upp till 95 % associerade med *H. pylori*-infektion (2). En lägre prevalens har dock rapporterats i vissa studier (10, 11). Duodenalsårs-sjukdomens naturalförlopp är kronisk och oftast intermittent recidiverande. Äldre studier har redovisat en frekvens av spontanläkning av duodenalsår i 25-50% på sex veckor, varav i en studie i 32% av fallen inom två veckor (12).

Ventrikelsår är upp till ca 70 % associerade med *H. pylori*-infektion. NSAID eller ASA anses orsaka huvuddelen av resterande 30 % (13). Är man infekterad och intar NSAID eller ASA har man en adderad risk (9, 14). Kortikosteroider till i övrigt frisk patient anses inte ulcerogent (15).

Intag av vissa läkemedel utöver NSAID och ASA kan ge dyspeptiska besvär.

Cancer i magsäcken kan ge dyspeptiska symptom.

Ventrikelcancer är associerad med *H. pylori*-infektion i 70–90% av fallen (16). År 2013 insjuknade 868 personer ventrikelcancer (inklusive cardiacancer) i Sverige, varav ca 55 personer var yngre än 50 år, och 27 yngre än 45 år. Det finns ingen evidens för att yngre personer med en tidig och därmed botbar cancer söker läkare för dyspepsi utan några ”alarmsymptom/-tecken” (17). År 1990 insjuknade totalt 1444 personer i ventrikelcancer, det vill säga incidensen är i sjunkande (18). Detta beror med all sannolikhet på en sjunkande prevalens av *H. pylori*, som ju är klassad som en cancerogen för ventrikelcancer (19-21)

Gastroesofageal reflux sjukdom (GERD) kan ibland sakna halsbränna som huvudsymtom och istället ha dyspeptiska symtom i form av smärta/värk i epigastriet som enda eller dominerande symtom (22). Dock kan esofagit även vara ett symptomfritt ”bifynd” vid gastroskopi (23). Symptom på gastroesofageal reflux anses i Storbritannien och Kanada vara dyspeptiska symtom, men övriga Västvärlden anser GERD vara en egen sjukdom, vilket är av betydelse att känna till eftersom flera av de ”tunga” studierna i ämnesområdet är från Storbritannien/Kanada.

Irritable bowel syndrome (IBS) kan ha epigastriet som enda eller dominerande smärtlokalisering. Det är viktigt för rätt diagnos att fråga patienten om smärtan samvarierar med avförings-/tarmtömningsrubbingar, vilket definierar IBS. Dessutom är det viktigt att känna till att typiska dyspeptiska symtom och typiska symtom relaterade till IBS som (nedre) buksmärter och associerad avföringsrubbing ofta finns hos en och samma individ. (24)

Även andra sjukdomar utanför magsäck-duodenum kan ge snarlika besvär i övre delen av buken, t ex sjukdomar i lever och bukspottkörtel. Även kardiovaskulär sjukdom kan ge dyspeptiska symtom. Klinikern måste här väga in risken vid

ökad ålder samt vara lyhörd för differentialdiagnostiska avvikelser från ”klassisk” anamnes. Dyspepsi kan även någon gång vara ett symptom på celiaki (25).

Med “alarmsymptom/-tecken” (här sammanfattande term för ”symptoms and signs”, symptom och undersökningsfynd) avses fysikaliska fynd och/eller patologiska laboratoriesvar som kan förekomma vid outredd dyspepsi: anemi, ockult blod i avföringen, ikterus, resistens i buken, ofrivillig viktnedgång, kräkningar, aptitlöshet eller aversion mot viss mat och sväljningsbesvär.

Helicobacter pylori (H. pylori)

H. pylori-infektion är tillsammans med NSAID- och ASA-konsumtion samt rökning associerat till merparten av de organiska sjukdomstillstånden i magsäck och duodenum. De allra flesta infekteras som barn, med en tydlig koppling till lågt socioekonomiskt status.

I Sverige är ca 30 % av befolkningen infekterade med *H. Pylori* - bland de yngsta ca 10 %, bland de äldsta > 40 % (26, 27). Prevalensen i Sverige är i sjunkande (27, 28). Aktuella prevalensdata från en mindre studie svensk är 6.3%, 8.6% och 15.5% i åldrarna 20-45, 46-55 och 56-80 år (28). Den sjunkande trenden beror förmodligen på en kohorteffekt av de senaste decenniernas högre levnadsstandard under barndomen, vilket resulterat i lägre risk för smitta med *H. Pylori* i barnaåren. Detta leder till en succesivt sjunkande prevalens av infektion med *H. Pylori* i populationen med åren (29). Dessutom kan antibiotikaförskrivning för känd magsårssjukdom samt även övrig antibiotikaförskrivning ha haft viss effekt. I vissa låginkomstländer kan >90 % vara infekterade, vilket man måste ha i åtanke vid handläggning av utlandsfödda. I en studie i Sverige på somaliska män

med dyspepsi var 19 av 20 infekterade, och den enda som inte var infekterad var ett yngre barn (30).

Man räknar med att ungefär 70-80 % av de infekterade aldrig får några subjektiva besvär (31), samt att infektionen möjligen kan vara en del av patogenesen i ca 7 % (NNT=14) av de med funktionell dyspepsi (6). Av de infekterade får 10-20 % någon gång sår i tolvfingertarmen (bulben) eller magsäcken (2, 32).

Ventrikelcancer är associerad med *H. pylori*-infektion i 70–90% av fallen (16). Knappt 900 personer (2013) får denna diagnos årligen i Sverige (33),

En *H. pylori* infektion kan hos äldre ge upphov till atrofisk gastrit (34). Studier visar att infektionen sannolikt även kan initiera vissa fall av autoimmun gastrit (35).

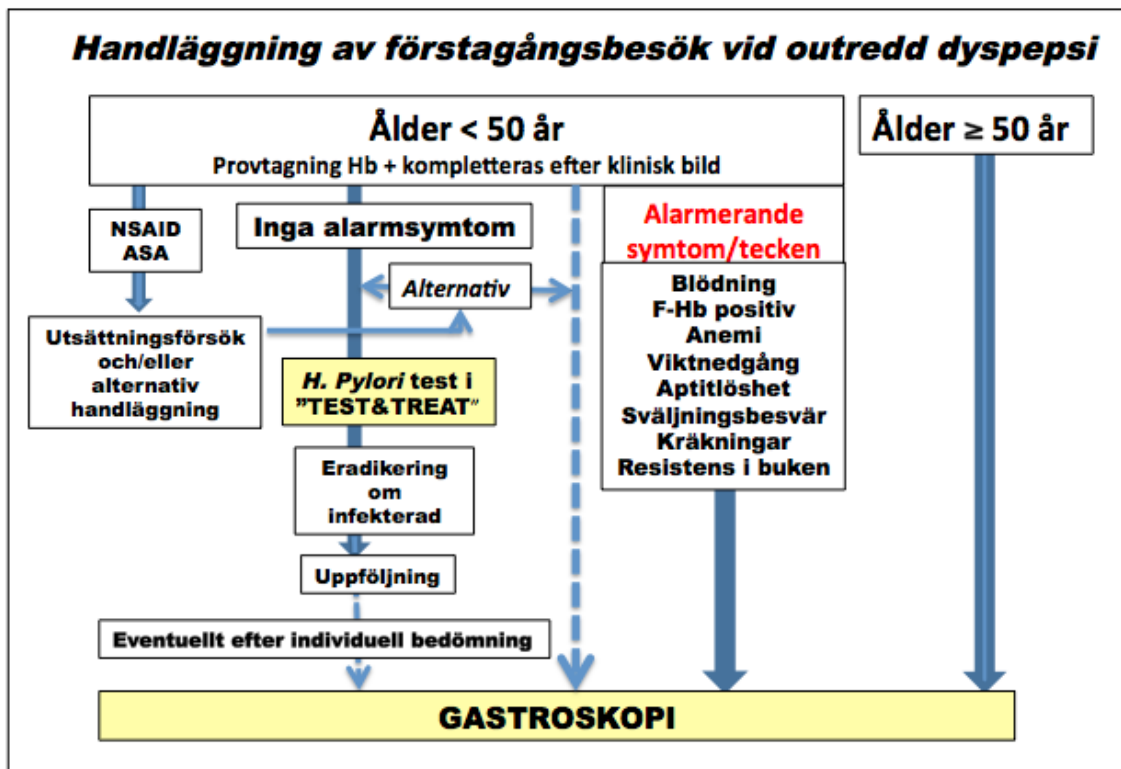
Vid mer uttalad atrofisk gastrit i fundus finns även en risk för malabsorption av framför allt B-12, men även av andra näringsämnen (36).

Infektionen med *H. pylori* startar i antrum och med åren engageras corpus och fundus mer proximalt. Infektionen orsakar hos en del från 45–50 år slemhinneförändringar som leder till atrofi och även till s.k. intestinal metaplasi. Dessa förändringar anses vara en förutsättning för den vanligaste formen av magsäckscancer. Om infektionen behandlas innan dessa förändringar uppstår, normaliseras slemhinnan, men när atrofin och metaplasin uppstått förefaller denna inte påverkbar på samma sätt, d.v.s. cancerrisken består förmodligen trots behandling av infektionen ("the point of no return") (37). Det betyder att man dessförinnan kan eliminera eller reducera risken att få ventrikelcancer senare i livet (38).

Utredningsmöjligheter

I en SBU rapport från 2007 (2) redovisades evidensen för handläggningen av en patient söker för första gången för "undersökt dyspepsi".

Figur 2. Evidensbaserad handläggning av outredd dyspepsi enligt SBU (2). Handläggning enligt heldragna linjer förordas i denna rekommendation.



Gastroskopi

- Patienter som är ≥ 50 år bör alltid gastroskoperas.
- Patienter < 50 år bör alltid gastroskoperas om det finns "alarmsymptom/-tecken" enligt ovan.

Absoluta indikationer för gastroskopi vid dyspepsi*

- Debut av symptom efter 50 års ålder
- Dysfagi (svårt att svälja)
- Odynofagi (smärta vid sväljning)
- Upprepade kräkningar
- Viktnedgång
- Anamnes på gastrointestinal blödning (anemi, positivt F-Hb-test)

-Malignitetsmisstanke

-Palpabel resistens

Relativa indikationer

-NSAID-/ASA-behandling

-Önskemål om gastroskopi hos patient

Alternativ till gastroskopi hos patienter < 50 års ålder utan alarmsymptom/-tecken:

SBU utredde evidensen för fyra olika initiala handläggningssätt, listade nedan, (2) hos patienter < 50 års ålder utan några alarmsymptom/-tecken. Beslutsunderlagen redovisas, förutom i referenserna, längre ned i texten.

- Protonpumpshämmare (PPI)- direkt. Finns med som initial behandling i (39). SBU(2) avråder.
- Gastroskopi direkt på alla med outhärdad dyspepsi - ”*Scope them all*”. Leta efter en sjukdom och bota den. Rekommenderas som alternativ i SBUs rapport (2) och i Läke-medelsboken (40). Rekommenderas som enda alternativ i t e x i Stockholms Läns Landstings Kloka Listan (41). Ingen av de listade guidelines (Se nedan) förutom en för Kina (42) har gastroskopi som initial rekommendation.
- Leta efter en riskfaktor (i detta fall *H. pylori*), gastroskopera bara dessa, och behandla de med organisk sjukdom.- ”*Test and scope*”. Övriga handläggs primärt som funktionell dyspepsi. Av de listade guidelines är det bara (43) som anger detta som ett alternativ till ”*Test and treat*”. SBU avråder p.g.a. dålig evidens för hälsoekonomi (2).
- Leta efter en riskfaktor (*H. pylori*) och eliminera den -”*Test and treat*”. Rekommenderas som enda första alternativ av alla av de listade internationella guidelines utom Kinas (42), och som alternativ till ”*Scope them all*” av SBU (2).

SBU (2) fastslår att det är alternativen ”*Scope them all*” och ”*Test and treat*” som det finns evidens för att rekommendera i Sverige. Projektgruppen stödet denna slutsats, och rekommenderar i första hand ”*Test and treat*”.

Vetenskaplig bakgrund till SBU’s beslut

Metaanalyser jämförande ”*Scope them all*” och ”*Test and treat*”

Enligt en metaanalys på randomiserade kontrollerade studier (RCT) jämförande ”Scope them all” och ”Test and treat” fann man i stort sett samma effekt på symptom och generell ”*patientnöjdhet*” efter 6-12 månader (44). Det fanns en liten men signifikant fördel för skopi (RR 0.95; 95 % CI 0.92–0.99) men där ”Test and treat” kostade 389 US\$ mindre per patient (44). Denna metaanalys bygger på fem RCT (45, 46(i abstractsform initialt) 47-49) och fyra av dessa ingick även i en Cochranrapport tidigare från samma år (50) med samma utfall vad gäller effekt och att ”gastroskopi direkt” inte är kostnadseffektivt. Det har även visats att resultaten kvarstår i upp till 6,7 år (51).

Internationella riktlinjer

Det finns ett flertal nationella och internationella guidelines (39, 43, 52-61) som är eniga om att man för ”undersökt okomplicerad dyspepsi” hos yngre personer ($\leq 45-55$ år) bör välja ”Test and treat”, samt ”gastroskopi direkt” hos alla äldre. Avseende de yngre rekommenderar en (39) att man prövar med empirisk PPI en omgång först (43), vilket SBU avråder från, framför allt på grund av avsaknad av hälsoekonomiskt fördelaktig evidens (2). Endast en kinesisk guideline rekommenderar initial skopi på alla oavsett ålder, med motivering att prevalensen infekterade är hög i Kina, cancerincidensen är hög och en gastroskopi mycket billig (42).

Läkemedelsboken, vilken är den enda svenska guideline som är utgiven via en nationell myndighet och genomgått en peer review process (40), avråder från empirisk PPI behandling (motiveras under Funktionell dyspepsi nedan) och lämnar valet mellan endoskopi och ”Test and treat” till en dialog mellan patienten och behandlande läkare (se även nya Patientlagen (62)). Även www.internetmedicin.se intar en balanserad hållning (63).

Möjliga laboratorieanalyser

Tester för *Helicobacter pylori*.

Direkta test – via gastroskop

Vid gastroskopi kan man biopsa och analysera för *H. pylori* med s.k. snabbureas test (Rapid Ureas Test (RUT), exempelvis CLO test), där svar fås i anslutning till eller dygnet efter gastroskopin, med histologi samt med odling och resistensbestämning. Alla metoderna har hög känslighet (64).

Vid en gastroskopi utan makroskopiska fynd kan man biopsa i antrum-corpora för att analysera för *H. Pylori* (när detta inte tidigare är undersökt).

Projektgruppen rekommenderar inte detta rutinmässigt, utan det bör endast ske efter individuell bedömning gjord av remitterande/behandlande läkare eller av skopisten efter utförlig anamnes. Anledningen till biopsierande skall då vara att patientens besvär ska vara så stora och påverka patientens livskvalitet i sådan utsträckning att vederbörande läkare bedömer att man vill erbjuda eradikering av eventuell infektion, trots en relativ låg chans för effekt (NNT=14, (6)).

Remitterande skall då även överväga om det är lämpligt att istället, med hänsyn till symptom, övrig information och ålder, göra en F-Hp test eller en UBT istället för en gastroskopi från början.

Indirekta test – utan gastroskop

Blodbaserade test

Helblods test: ska inte användas.

Serologi: God sensitivitet (95-99%) men dålig specificitet (ca 70-80 %) (65). Kan användas för att utesluta infektion, men ett positivt svar bör bekräftas. Ska inte användas för eradikeringskontroll. Det noteras att kostnaden för provet varierar

kraftigt mellan landstingen, från 96 SEK till 407 SEK i de landsting vi fått in prisuppgifter från (2015).

Icke-blodbaserade test

Urea breath test (UBT) och Fecal Helicobacter pylori-Antigen ELISA (F-Hp) har cirka 95 % sensitivitet och specificitet (66), vilket är klinisk helt godtagbart. Man måste vara utan PPI i 1-2 veckor. Utmärkt för eradikeringskontroll efter ”Test and treat” (vid symptomrecidiv) eller efter ett duodenalulcus funnet på gastroskopi då man vill kontrollera effekten utan uppföljande gastroskopi (t ex. blödande duodenalulcus. Ventrikelulcus bör alltid re-skoperas, se nedan).

Biopsier andra indikationer

Man bör överväga duodenalbiopsier för diagnostik av celiaki om detta inte är testat för serologiskt.

Vid kontrollgastroskopi efter behandling av ventrikelulcus (vilket vanligtvis bör ske efter 6-8 veckor) ska förnyad biopsitagning, från ventrikelslemhinnan, även från läkta ärr, genomföras för att utesluta bakomliggande malignitet,

Kompletterande laboratorieanalyser vid oundersökt dyspepsi.

Oavsett ålder bör blodvärdet (Hb) kontrolleras. Prov på blod i avföringen kan övervägas. (Obs de moderna immunologiska F-Hb-testerna har dock dålig känslighet för ventrikelblödning vid bibehållen syreproduktion, vilket betyder att de inte med säkerhet kan användas för att utesluta blödning från övre gastrointestinal-kanalen vid anemiutredning). Leverprover, transglutaminas-antikroppar (anti-tTG) och CRP/SR tas efter individuell bedömning.

Överväganden vid låg prevalens av *H. Pylori*

Olika guidelines hävdar att man skall sluta att överhuvudtaget undersöka (varken skopi eller att testa för *H. pylori*) när prevalensen av infektionen kommer under 15-20% (39, 59, 67). När man går igenom litteraturen bygger detta antagande dels på två nu rätt gamla amerikanska undersökningar (68, 69), dels på överväganden utifrån ökande negativa prediktiva värden av *H. pylori* –testen. Vid en minskning av prevalensen av *H. Pylori* i populationen från 30% till 10% ökar dock andelen falskt positiva respektive falskt negativa värden med endast 1%, samtidigt som ju förskrivningen av eradikeringskur ändå minskar på grund av den lägre prevalensen (70). Vidare bygger rekommendationen till förmån för ”Test and treat” (44) på studier i patientkohorter med en prevalens av infektionen på 20-50% (vilket i sig inte betyder att man ska göra på annat sätt när prevalensen ligger utanför detta intervall).

När prevalensen av *H. Pylori* är låg kan det, om kostnaden för ett serologiskt test är lågt i förhållande till kostnaden för F-Hp eller UBT, vara billigare (och enklare) att börja utredningen med serologi och sedan om provet ger misstanke om pågående infektion komplettera med F-Hp eller UBT, där i aktuell åldersgrupp ibland så lågt som knappt 10:e person (28) skulle behöva testas om. De med ett negativt test behöver inte testas vidare.

Aspekter på hälsoekonomi

Den vetenskapliga bakgrunden

Grunden till att en så betydande del av guidelines vid outredd dyspepsi förordar eller har med ”*Test and treat*” som alternativ initial strategi vid outredd dyspepsi hos yngre utan alarmtecken är främst att det bedöms som säkert och är betydligt billigare-huvudsakligen på grund av reducerat antal gastroskopier. I Cochran rapporten (50) beräknades 66 % reduktion av gastroskopier i medeltal för tre av

studierna, och 75 % om man inkluderade en skotsk studie (48) som bedömdes kunna vara mindre generaliserbar. I SBU rapporten (2) efterlystes dock en hälsoekonomisk analys efter svenska förhållanden.

Några av medarbetarna i SBU rapporten fick i uppdrag att utföra en sådan (71). Vid en prevalens av *Helicobacter pylori* på 30 % eller lägre beräknades ”Test and treat” vara 20 % billigare än skopiarmen, d.v.s. besparingen var mindre än i de utländska beräkningarna, trots att det resulterade i 81 % färre gastrokopier. Kostnaden simulerades för en gastroskopi kostnad på 2960 SEK, samt som alternativ (med samma trend i utfallet) 1960 SEK.

Kostnadsposters möjliga effekt på ekonomistyrning

Idag är de olika strategierna (här: gastrokopera direkt och ”Test and treat”) inte alltid kostnadsneutrala för den konsulterade vårdgivaren.

Kostnaden för serologi (96-407 SEK), UBT, F-Hp varierar starkt över landet, och gastroskopin är ibland en fri nyttinghet. Det kan således för t ex. en vårdcentral vara så att det utredningsalternativ som är samhällsekonomisk dyrast är billigare för vårdgivaren.

Aspekter på väntetider

Väntetidens eventuella effekt på utfallet av gastroskopi

Samtliga RCT och andra artiklar kring handläggning av outredd dyspepsi bygger på att man kan gastrokopera patienten ”prompt”, d.v.s. utan längre väntetid än 1-2 veckor. Det finns inga studier på senare tid som inkluderat längre väntetider på gastroskopi. Eftersom gastrokopier på yngre med outredd dyspepsi och utan ”alarmtecken” i praktiken kan uppgå till 1-2 månader så kan man dock tänka

sig att en del ulcus spontan läker. Äldre studier visar att 25-50% av duodenalsår spontanläker, i 32% av fallen inom två veckor (12). Andra sår läker för att patienten p.g.a. väntetiden ändå medicinerar med PPI. Det finns således data som pekar på att en fördröjd gastroskopi utöver två veckor riskerar att underdiagnostik av ulcussjukdomen. Det finns även studier som visar att även skopisten missar ulcussjukdom i upp till 10 %. (72, 73).

Undanträngningseffekt

En annan aspekt är den ”undanträngningseffekt” som gastroskopier utan absolut indikation har på de mer prioriterade gastroskopierna. Fokus har hamnat på detta nu när regeringen anslagit stora medel för ”Standardiserade vårdförlopp” för att avsevärt förkorta handläggningstiderna vid bl. a övre gastrointestinal cancer (74).

Övriga aspekter

Eventuell riskeliminering

Man kan inte helt bortse från det faktum att patienten vid eradikering av infektionen även blir av med en magsäckskarcinogen (21, 38) och en riskfaktor för malabsorption (36).

Patientlagen

Vi har fått en ny lag Patientlag (62) där patienterna ska ha medinflytande. Eftersom befintlig evidens visar likvärdiga resultat för gastroskopi vs ”*Test and treat*” vid handläggning av outredd dyspepsi hos patienter utan alarmsymtom/-tecken och < 50 år är det ganska troligt att vissa patienter efter information skulle välja bort gastroskopi på grund av rädsla för obehag. Man har heller inte kunnat

påvisa att en gastroskopi generellt har en lugnande effekt (48, 75, 76), vilket stöds av studier även på effekt av koloskopi vid IBS (77, 78).

Behandling

Funktionell dyspepsi

Livsstil

Man har ofta velat relatera funktionell dyspepsi till livsstil och psykosociala faktorer inklusive alkohol och rökning, men i översiktsartiklar finner man inga säkra samband (2). Patienter med funktionell dyspepsi har en större risk för mental och även upplevd annan somatisk ohälsa. Det har visats kunna vara av etiologisk betydelse (79) men kan även vara en del av sökbeteendet, d.v.s. att större oro för allvarlig sjukdom ökar konsultationsbenägenheten vid dyspepsi (80). I det enskilda fallet kan det vara svårt värdera vad som spelar in, men oron måste alltid vägas in i omhändertagandet, och vid behov behandlas. Kostråd rekommenderas ofta till patienter med dyspepsi, men det finns få studier som stöder detta. Erfarenhetsmässigt förbättras dock vissa patienter med funktionell dyspepsi efter allmänna råd avseende måltidsordning, portionsstorlek, minskat fettintag m.m. (81).

Rökning och högt alkoholintag är riskfaktorer för ulcus även när man kontrollerar för *H. pylori* och socioekonomisk status (82).

Eradikering av H. Pylori vid konstaterad funktionell dyspepsi.

Av listade riktlinjer är det fyra som direkt rekommenderar eradikering när patienten är testad positiv (39, 55, 59, 67), två anger att man ska testa och eradikera ”efter individuell bedömning” (52, 60) och en avråder från att testa för

H. pylori (83). En anger som alternativ att man kan ge PPI till alla och sedan gastroskoperas om utfallet inte blir positivt (52).

Nyare metaanalyser (6, 84) av eradikeringsterapi vid *H. Pylori* positiv funktionell dyspepsi beräknade ett "number needed to treat" (NNT) på cirka 14. Det har ifrågasatts om det kan vara felinklusion av missade ulcuspatienter eller patienter med gastroesofageal reflux som svarade på den protonpumpshämmare som ingick i eradikeringsterapin (2, 85). I både Lacy`s studie (84) respektive Moayyedi`s studie (6) har man så noga som det gått exkluderat patienter med predomanta refluxsymtom. Metaanalyser på enbart PPI v.s. placebo anses inte konklusiva (84).

Det har nyligen föreslagits att patienter med dyspepsi som är infekterade med *H. pylori* och som efter 6 månader inte svarat på en framgångsrik eradikering ska anses ha funktionell dyspepsi (21).

Arbetsgruppens bedömning (se även under "Biopsi") är att vid *H. pylori* positiv funktionell dyspepsi och symptom som påtagligt påverkar livskvalitet bör behandlande läkare göra en individuell bedömning avseende behov av eradikering- framförallt vid långvariga eller återkommande svåra besvär.

Vid behandling av svårare, nyligen debuterad, oundersökt dyspepsi hos patient utan alarmsymtom/-tecken och < 50 års ålder där det inte finns möjlighet till omedelbar diagnostik (test eller gastroskopi) kan det bli aktuellt med försöksvis PPI behandling direkt efter skopin (se nedan). Man måste då snarast möjligt utföra relevant icke-invasiv *H. Pylori* diagnostik (t. ex snarast lämna in ett F-Hp prov nästa dag eller eventuellt serologi). Terapisvaret på PPI behandlingen ska noggrant utvärderas, och man måste sedan handlägga eventuell *H. Pylori* infektion.

Syrahämmande medel, prokinetika och antidepressiva

Syrahämmande läkemedel (framförallt PPI) kan ge en viss symtomlindring, vid funktionell dyspepsi, i olika studier är NNT knappt 10 (2, 7). I utvärderade studier har dock ibland patienter inkluderats som haft inslag av symptom som vid gastroesofageal reflux vilket gör det svårt att värdera effekterna (84). Om man initierar behandling måste man ansvara för utvärdering av effekten, lämpligen efter ungefär två veckor, eftersom det visats att man efter fyra veckors behandling riskerar att senare utveckla ett så kallat ”rebound fenomen” (att man utvecklar eller förvärrar dyspepsi vid utsättning av PPI) (86, 87)

PPI bör naturligtvis endast ges på rätt indikation, och man bör alltid överväga om medicinen kan sättas ut, d.v.s. pröva om indikationen kvarstår. Långvarig behandling med PPI har möjligt ökad risk för fr. a. clostridium difficile överväxt i tarmen. För samband med osteoporos, trombocytopeni, rhabdomyolysis, anemi, järnbrist, hypomagnesemi, B-12 brist och nefrit finns endast svag eller tveksam evidens (88, 89). Regelbundet ställningstagande till fortsatt terapi vid längre behandlingstider bör alltid göras,

Tricykliska antidepressiva (men inte selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI) i lågdos kan, liksom vid andra funktionella mag-tarmsjukdomar, ha viss symtomlindrande effekt vid EPS (men inte vid PDS) (90, 91)

Prokinetika anses enligt SBU (2) (och andra) inte ha någon dokumenterad effekt.

Sammanfattningsvis är enligt SBU evidensen generellt svag (2) för all aktiv behandling, liksom för ”livsstilsråd” vid funktionell dyspepsi.

Förklaringsmodell

Läkaren måste lämna en bra förklaringsmodell, och försöka göra en ”otrygg symptomatiker trygg” (”reassurance”) eftersom tillståndet ofta är mer eller mindre kroniskt.

Eradikering, och uppföljning av eradikering, av H. Pylori

För referenser, se (92, 93).

Vid funktionell dyspepsi och ”Test and treat”:

PPIx2 + amoxicillin 1 g x 2 + klaritromycin 500 mg x 2 i en vecka.

Vid allergi mot penicillin

PPIx2 + klaritromycin 500 mg x 2 + metronidazol 400 mg x 2 i en vecka.

Om symptomfri ingen kontroll, om fortsatt symptom kontrollera *H. pylori* status.

Om patienten fortfarande är infekterad, ge samma kur en gång till och inpränta ”compliance”.

Om infekterade och har kvarstående symptom efter två behandlingar bör patienten gastroskoperas för biopsi för odling och resistensbestämning.

Om ej infekterad, behandlas som vid funktionell dyspepsi.

Duodenalulcus efter gastroskopi:

PPIx2 + Amoxicillin 1 g x 2 + klaritromycin 500 mg x 2 i en vecka.

Vid allergi mot penicillin

PPIx2 + klaritromycin 500 mg x 2 + metronidazol 400 mg x 2 i en vecka.

Om symptomfri ingen kontroll, om fortsatt symptom kontrollera *H. Pylori* status (se nedan).

Om fortfarande infekterad, ge samma kur en gång till och inpränta ”compliance”.

Om ej infekterad, d.v.s. eradikeringen har lyckats men patienten har kvar dyspeptiska besvär, behandla som vid Funktionell dyspepsi.

Om ett andra symptomatiskt recidiv med positiv *H. pylori* test – remittera för endoskopi med biopsi för odling och resistensbestämning

Ventrikelulcus efter gastroskopi:

PPI behandling med en dos motsvarande 20 mg omeprazol (vid mycket stora och komplicerade sår x 2 initialt) som ska pågå till såret är läkt vid kontrollgastroskopi, vilket vanligtvis bör ske efter 6-8 veckor. Under eradikeringsbehandling ges samma dos morgon och kväll.

Man ska enligt den rutin man har på skopienheten snarast bestämma *H. pylori* status. Förutsättningarna avgör hur. Såret ska biopseras med frågeställning neoplasi. Även maligna ulcerationer kan fås att läka med PPI, varför biopsi till sist ska tas från ärret. *H. Pylori* status kan bestämmas med ytterligare biopsier från antrum/corpus, med ett s.k. snabbureas test (Rapid Urease Test, RUT test, t.ex. CLO-test), eller med ett snabbt F-Hp (PPI sätts ju in, så UBT hinns inte med) eller eventuellt med serologi. Observera att sensitiviteten för RUT testet är suboptimalt fr. a vid ett blödande ulcus (94).

Om *H. Pylori* positiv enligt tillämpad metod ges en veckas eradikeringskur, samma som vid duodenalulcus. Observera att man i avvaktan på svar från *H. pylori*-test ska börja med PPI kuren för att vid positiv test senare gå in med antibiotika.

Kontrollskopi med biopsier för att utesluta malignitet ska alltid ske. Det är lämpligt med kontrollskopi efter cirka sex-åtta veckor efter diagnos.

Om fortfarande infekterad vid kontrollskopi ge samma kur en gång till och inpränta ”compliance”.

Om ett andra symptomatiskt recidiv med positiv *H. pylori*test – remittera för endoskopi med biopsi för odling och resistensbestämning

Eradikering av infektionen lyckas i 70–90% av fallen vid första försöket med nuvarande resistensläge och gällande terapirekommendationer (2, 95). En till tre procent återsmittas årligen i vuxen ålder (96-98).

Synpunkter på olika antibiotika

Miljöaspekter

Stockholms läns landstings rekommendation att i första hand använda klaritromycin + metronidazol (41, 99) av miljöskäl kan diskuteras. Man har sannolikt rätt avseende påverkan på den externa miljön (vattenmiljön vid utsläpp), men man har inte vägt in påverkan på vår normalflora med denna kombination av antibiotika. Här avses framför allt metronidazols effekt på anaerobfloran i mag-

tarmkanalen som kan leda till biverkningar i form av diarré och andra diffusa gastrointestinala symptom (upp till 10% mer än vid amoxicillinkombinationer) (Lars Engstrand personligt meddelande + (100)). Dessa biverkningar kan i sin tur leda till sämre compliance. Dessutom är den del av amoxicillin som skrivs ut i aktuellt syfte marginell i förhållande till den totala amoxicillin förbrukningen. Man har också sämre eradikeringsresultat med metronidazol alternativet (11 % sämre enl. (101)). I Sverige där resistensläget hos *H. pylori* är gott avseende klaritromycin bör således amoxicillin rekommenderas i stället för metronidazol såvida inte det föreligger en allergi mot penicillin.

Antibiotikaförbrukning

En ökad antibiotikaanvändning med strategin ”Test and treat” måste vägas in. På grund av användningen av makrolider vid andra indikationer beräknas ”Test and treat” endast ge marginellt ökad total förbrukningen av makrolider och hittills tycks användningen inte påverka resistensutvecklingen. Åren 2013-2014 utgjorde klaritromycin endast cirka 10% av de förskrivna recepten på makrolider i Sverige, och 0,1 % av all förskrivna antibiotika (102).

År 2000 beräknades, utifrån förutsättningen att var tredje patient som sökte för undersökt dyspepsi i aktuell ålder var infekterad, att 0,008 % (n=750) fler svenskar årligen riskerade att utveckla makrolidresistens om alla dessa handläggs enligt ”Test and treat” jämfört med ”gastroskopi direkt” (103). I denna populationsstudie på vuxna hade 1,5% av de infekterade resistens mot klaritromycin. År 1998 beskrevs *H. pylori* ha en makrolidresistens på 2,8 % (104) och i mitten på 2000-talet 1 %, och då med 96 % effekt av eradikering (105). Någon aktuell kartläggning av resistensläget i Sverige finns inte (Personligt meddelande Lars Engstrand, Christian Giske).

Antalet infekterade beräknas dessutom minska (27, 28, 106). Det betyder att antibiotika trycket vid eradikeringsbehandling av de infekterade minskar.

En aspekt på diagnostiken av icke invasiv testning av *H. pylori* vid låg prevalens i populationen är att det kan vara ekonomiskt fördelaktigt (beroende på respektive tests kostnad) att först utesluta eventuell infektion med ett serologiskt test. Vid positivt utfall krävs då ett konfirmerande icke blodbaserat test.

NSAID/ASA och dyspepsi/ulcus

Patient (oavsett ålder) som får dyspeptiska besvär och/eller ”tecken” på ulcus under NSAID/ASA (107, 108) terapi bör gastroskoperas, men detta är i praktiken inte alltid genomförbart. Preparaten bör om möjligt sättas ut, eventuellt med PPI kur på en gång om svåra symptom (där ulcus inte kan uteslutas) eller senare om besvären inte går över (109). Om patienten sedan behöver dessa mediciner (igen) kan man överväga PPI skydd (110).

Det finns även viss evidens för att eradikering av *H. pylori* infektion har en skyddande effekt framför allt mot förstagångs ulcus vid NSAID behandling, men även mot recidiv under fortsatt behandling (111, 112). Enligt Vergara´s systematiska översikt (111) är dock inte skyddet så starkt att man kan avstå från PPI profylax. I den kliniska vardagen är dock problemet att vi ofta saknar dokumentation om gastroskopiskt verifierade tidigare ulcus under NSAID/ASA terapi så att åtminstone riskgruppen med tidigare sår kan identifieras.

En fördjupad analys av detta område ligger utanför detta vårdprogramms uppdrag.

Referenser

1. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*; 2016; 150:1380-92.
2. Stael Von Holstein C, Agréus L, Engstrand L, et al. Dyspepsi och reflux - en systematisk översikt. SBU Statens beredning för medicinsk utvärdering (The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care); 2007; Rapport nr 185.
3. . Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Delphi_method.
4. Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia--symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*; 2013; 10:134-41.
5. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, et al. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA*; 2006; 295:1566-76.
6. Moayyedi P, Soo S, Deeks JJ, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD002096. DOI: 10.1002/14651858.CD002096.pub4
7. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *The Cochrane database of systematic reviews*; 2006; 18:CD001960.10.1002/14651858.CD001960.pub3.
8. Bernersen B, Johnsen R, Straume B, et al. Towards a true prevalence of peptic ulcer: the Sørreisa gastrointestinal disorder study. *Gut*; 1990; 31:989-92.
9. 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.
10. Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, et al. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol*; 1999; 94:1834-40.
11. Gisbert JP, Calvet X. Review article: *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*; 2009; 23:23.

12. Frederiksen HJ, Matzen P, Madsen P, et al. Spontaneous healing of duodenal ulcers. *Scand J Gastroenterol*; 1984; 19:417-21.
13. Ford AC, Delaney BC, Forman D, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. The Cochrane database of systematic reviews; 2006; 19:CD003840.
14. Sostres 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.
15. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*; 2014; 4:e004587.
16. 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.
17. McColl K. Endoscopy is not necessary before treating *Helicobacter pylori* in patients with uncomplicated dyspepsia. *Am J Gastroenterol*; 2007; 102:474-6.
18. Sonnenberg A. Time trends of mortality from gastric cancer in Europe. *Dig Dis Sci*; 2011; 56:1112-8.
19. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 61. Lyon: IARC, 1994.
20. Persson C, Jia Y, Pettersson H, et al. *H. pylori* seropositivity before age 40 and subsequent risk of stomach cancer: a glimpse of the true relationship? *PLoS One*; 2011; 6:e17404.
21. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*; 2015; 64:1353-67.
22. Agréus L, Talley NJ. Dyspepsia: current understanding and management. *Annu Rev Med*; 1998; 49:475-93.

23. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol*; 2005; 40:275-85.
24. Ford AC, Marwaha A, Lim A, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2010; 8:401-9.
25. Petrarca L, Nenna R, Mastrogiorgio G, et al. Dyspepsia and celiac disease: Prevalence, diagnostic tools and therapy. *World journal of methodology*; 2014; 4:189-96.
26. 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.
27. 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.e1.
28. 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.
29. 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.
30. Kashwa K. Förekomst av antikroppar mot *Helicobacter pylori* hos somaliska invandrare med epigastralgi. Examen för specialistkompetens i allmänmedicin. Sundsvall, 2010.

31. 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.
32. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev*; 2006; 19:449-90.
33. Socialstyrelsens statistikdatabas, Socialstyrelsen, 2015.
<https://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer>
34. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol*; 2014; 20:5191-204.
35. Hershko C, Ronson A, Souroujon M, et al. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood*; 2006; 107:1673-9.
36. Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskis L, et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol*; 2012; 47:136-47.
37. Vieth M, Stolte M. Elevated risk for gastric adenocarcinoma can be predicted from histomorphology. *World J Gastroenterol*; 2006; 12:6109-14.
38. 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.
39. The NICE guidelines. Dyspepsia and gastrooesophageal reflux disease: Investigation and management of dyspepsia, symptoms suggestive of gastrooesophageal reflux disease, or both. National Institute for Health and Care Excellence 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg184>
40. Johnsson F, Agréus L. Sjukdommar i matstrupe, magsäck och tolvfingertarm. In: Ramström H, editor. *Läkemedelsboken 2013-2014*. Uppsala: Läkemedelsverket; 2014. p. 79-91.
41. Stockholms Läns Landsting. Kloka Listan. *JanusInfo*; 2015.
<http://klokalistan.janusinfo.se/2015/Mat-smaltningsorgan/>

42. Liu WZ, Xie Y, Cheng H, et al. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of Helicobacter pylori infection. *J Dig Dis*; 2013; 14:211-21.
43. Rubin GP, Meineche-Schmidt V, Roberts AP, et al. The Management of H. pylori infection - Guidelines from the ESPCG. *The European journal of general practice*; 1999; 5:98-104.
44. 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.
45. Arents NL, Thijs JC, van Zwet AA, et al. Approach to treatment of dyspepsia in primary care: a randomized trial comparing "test-and-treat" with prompt endoscopy. *Arch Intern Med*; 2003; 163:1606-12.
46. Duggan AE, Elliott CA, Miller P, et al. Clinical trial: a randomised trial of early endoscopy, H.pylori testing and empirical therapy for the management of dyspepsia in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*; 2008; 17:17.
47. Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, et al. Helicobacter pylori test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial. *Lancet*; 2000; 356:455-60.
48. McColl KE, Murray LS, Gillen D, et al. Randomised trial of endoscopy with testing for Helicobacter pylori compared with non-invasive H pylori testing alone in the management of dyspepsia. *BMJ*; 2002; 324:999-1002.
49. Myres P. Helicobacter pylori "Test and Treat" or Endoscopy for Managing Dyspepsia: An Individual Patient Data Meta-analysis. 2004. (Data on file, see referens 44).
50. Delaney BC, Moayyedi P, Ford AC, et al. Initial management strategies for dyspepsia. *The Cochrane database of systematic reviews*; 2005; Issue 4.:Art. No.: CD001961. DOI: 10.1002/14651858.CD001961.pub2.
51. 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.

52. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*; 2007; 102:1808-25.
53. Ikenberry SO, Harrison ME, Lichtenstein D, et al. The role of endoscopy in dyspepsia. *Gastrointest Endosc*; 2007; 66:1071-5.
54. British Columbia Medical Association. Dyspepsia with or without Helicobacter pylori infection - Clinical Approach in Adults. Ministry of Health Services – British Columbia Medical Association, 2009.
<http://www.bcguidelines.ca/pdf/dyspepsiahpylori.pdf>,
55. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, et al. Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease. *Dtsch Arztebl Int*; 2009; 106:801-8.
56. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol*; 2009; 24:1587-600.
57. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, et al. Helicobacter pylori in developing countries *J Gastrointestin Liver Dis* 2011 Sep;20(3):299-304; 2010; 20:299-304.
58. Bytzer P, Dahlerup JF, Eriksen JR, et al. Diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection. *Dan Med Bull*; 2011; 58:C4271.
59. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*; 2012; 61:646-64.
60. Loyd RL, McClellan DA. Update on the evaluation and management of functional dyspepsia 2011. 2011; 83:547-52.
61. Medical School University of Crete. Development of 13 guidelines in general medicine-Dyspepsia; 2014.
<http://www.greekphcguidelines.gr/en/diseases/dyspepsia/>.
62. Svensk Författningssamling (SFS) 2014:821.
https://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/sfs_sfs-2014-821/

63. . Internetmedicin.se. Ulkus / dyspepsi; 2015.
<http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=351>.
64. 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.
65. Redeen S, Petersson F, Tornkrantz E, et al. Reliability of Diagnostic Tests for Helicobacter pylori Infection. *Gastroenterology research and practice*; 2011; 2011:940650.
66. Dzierzanowska-Fangrat K, Lehours P, Megraud F, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*; 2006; 11 Suppl 1:6-13.
67. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*; 2005; 129:1756-80.
68. Ladabaum U, Chey WD, Scheiman JM, et al. Reappraisal of non-invasive management strategies for uninvestigated dyspepsia: a cost-minimization analysis. *Aliment Pharmacol Ther*; 2002; 16:1491-501.
69. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Dyspepsia management in primary care: a decision analysis of competing strategies. *Gastroenterology*; 2002; 122:1270-85.
70. 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*; 2015; Sep 8. doi: 10.1111/hel.12267. [Epub ahead of print].
71. Agréus L, Lööf L, Norlund A, et al. Utredning av dyspepsi i svensk primärvård kan bli effektivare - Hälsoekonomisk analys av två handläggningsstrategier. *Läkartidningen*; 2014; 111:1518-20.
72. 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.

73. Hsu PI, Lai KH, Lo GH, 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.
74. Regionalt Cancercentrum (RCC). Matstrups- och magsäckscancer. Beskrivning av standardiserat vårdförlopp; 2015.
<http://www.cancercentrum.se/sv/Vardprogram/Esofagus--ventrikelcancer/>.
75. van Kerkhoven LA, van Rossum LG, van Oijen MG, et al. Upper gastrointestinal endoscopy does not reassure patients with functional dyspepsia. *Endoscopy*; 2006; 38:879-85.
76. Valle PC, Breckan RK, Kildahl-Andersen O. Do young dyspeptic patients consider upper gastro-intestinal endoscopy useful? *Hepatogastroenterology*; 2010; 57:1164-9.
77. Spiegel BM, Gralnek IM, Bolus R, et al. Is a negative colonoscopy associated with reassurance or improved health-related quality of life in irritable bowel syndrome? *Gastrointest Endosc*; 2005; 62:892-9.
78. Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J, et al. A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2013; 11:956-62.e1.
79. Aro P, Talley NJ, Johansson SE, et al. Anxiety Is Linked to New-Onset Dyspepsia in the Swedish Population: A 10-Year Follow-up Study. *Gastroenterology*; 2015; 148:928-37.
80. Lydeard S, Jones R. Factors affecting the decision to consult with dyspepsia: comparison of consulters and non-consulters. *J R Coll Gen Pract*; 1989; 39:495-8.
81. Feinle-Bisset C, Azpiroz F. Dietary and lifestyle factors in functional dyspepsia. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*; 2013; 10:150-7.
82. Zelickson MS, Bronder CM, Johnson BL, et al. *Helicobacter pylori* is not the predominant etiology for peptic ulcers requiring operation. *Am Surg*; 2011; 77:1054-60.

83. de Wit NJ, Mendive J, Seifert B, et al. Guidelines on the management of *H.pylori* in primary care: development of an implementation strategy. *Fam Pract*; 2000; 17:S27-32.
84. 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.
85. Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication for functional dyspepsia: what are we treating?: comment on "Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia". *Arch Intern Med*; 2011; 171:1936-7.
86. Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*; 2009; 137:80-7, 7.e1.
87. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, et al. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*; 2010; 105:1531-7.
88. Abraham NS. Proton pump inhibitors: potential adverse effects. *Current opinion in gastroenterology*; 2012; 28:615-20.
89. Wilhelm SM, Rjater RG, Kale-Pradhan PB. Perils and pitfalls of long-term effects of proton pump inhibitors. *Expert Rev Clin Pharmacol*; 2013; 6:443-51.
90. Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*; 2015.
91. 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.
92. Lööf L, Agréus L, Engstrand L, Sylvan A. Behandling av *Helicobacter pylori* associerad, icke-komplicerad ulcussjukdom. Nationella riktlinjer 2009.
http://www.svenskgastroenterologi.se/sites/default/files/pagefiles/Riktlinjer_helicobacter_pylori_2.pdf

93. Malfertheiner P, Selgrad M. Helicobacter pylori. Current opinion in gastroenterology; 2014; 30:589-95.
94. Choi YJ, Kim N, Lim J, et al. Accuracy of diagnostic tests for Helicobacter pylori in patients with peptic ulcer bleeding. Helicobacter; 2012; 17:77-85.
95. Harris AW, Misiewicz JJ. Eradication of Helicobacter pylori. Baillieres Clin Gastroenterol; 1995; 9:583-613.
96. Gisbert MDJ. The Recurrence of Helicobacter pylori Infection: Incidence and Variables Influencing It. A Critical Review. Am J Gastroenterol; 2005; 100:2083-99.
97. Niv Y. H pylori recurrence after successful eradication. World J Gastroenterol; 2008; 14:1477-8.
98. Benajah DA, Lahbabi M, Alaoui S, et al. Prevalence of Helicobacter pylori and its recurrence after successful eradication in a developing nation (Morocco). Clinics and research in hepatology and gastroenterology; 2013; 37:519-26.
99. Stockholms Läns Landsting. JanusInfo, Kloka listan. 2015.
<http://klokalistan.janusinfo.se/2015/Matsmaltningsorgan/Ulcussjukdom/HP-associerat-duodenal--och-ventrikelulcus/metronidazol/>
100. Wu DC, Hsu PI, Tseng HH, et al. Helicobacter pylori infection: a randomized, controlled study comparing 2 rescue therapies after failure of standard triple therapies. Medicine (Baltimore); 2011; 90:180-5.
101. Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, et al. Eradication of Helicobacter pylori using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I Study. Helicobacter; 1996; 1:138-44.
102. (Data on file. eHälsomyndigheten, Stockholm 2015).
103. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, et al. Antimicrobial Susceptibility of Helicobacter pylori Strains in a Random Adult Swedish Population. Helicobacter; 2006; 11:224-30.
104. Jaup BH, Brandberg A, Stenquist B, et al. Antibiotikaresistens hos stammar av Helicobacter pylori i göteborg: Bakterierna resistent mot metronidazol

[Antibiotic resistance among strains of *Helicobacter pylori* in Gothenburg. Bacteria resistant to metronidazole]. *Läkartidningen*; 1998; 95:279-81.

105. Jaup BH. *H.pylori*: Standard Triple behandling är fortfarande högeffektiv i ett

oselekerat svenskt patientmaterial, tio år efter introduktionen.

En 6-års uppföljning. *Gastrokuriren*; 2010; 2:45: PO-77.

106. Mitchell H, Megraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*; 2002; 7 Suppl 1:8-16.

107. 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.

108. 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.

109. Rostom A, Dube C, Wells GA, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J, Lanas A. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue

110. Kimmey MB, Lanas A. Review article: appropriate use of proton pump inhibitors with traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*; 2004; 19 Suppl 1:60-5.

111. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, et al. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther*; 2005; 21:1411-8.

112. Tang CL, Ye F, Liu W, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Helicobacter*; 2012; 17:286-96.

Projektgrupp

Lars Agréus, professor, distriktsläkare

lars.agreus@ki.se

Lars Lööf, seniorprofessor, gastroenterolog

kol.loof@telia.com

Magnus Simren, professor, gastroenterolog

magnus.simren@medicine.gu.se

Rickard Ekesbo, docent, distriktsläkare

rickard@ekesbo.se

Rein Seensalu, docent, gastroenterolog

rein.seensalu@sophiahemmet.se

Anders Ehnberg, distriktsläkare, sakkunnig Equalis

anders.ehnberg@gmail.com

Lars Engstrand, professor, mikrobiolog (valda delar)

lars.engstrand@ki.se

Christer Staël von Holstein, docent, kirurg (endast ulcusbehandling)

Christer.StaelvonHolstein@skane.se