



Nationell riktlinje

2019

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: 2019-06-11

Arbetsgruppens ordförande:

Lars Agréus, professor emeritus, distriktsläkare
lars.agreus@ki.se

Arbetsgruppens medlemmar:

Lars Löf, 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

Innehåll	1
Sammanfattning	3
Uppdrag	7
Sjukdomstillstånd (ICD koder) som riktlinjerna avser	7
Definitioner av dyspepsi	7
Process och nyckelbudskap	8
Symtom och bakomliggande orsaker till dyspepsi.	9
Funktionell dyspepsi.....	9
Duodenalsår (duodenal ulcers, DU) och ventrikelsår (gastric ulcers, GU).....	10
Läkemedel	10
Cancer.....	10
Gastroesofageal reflux sjukdom (GERD)	10
Irritable bowel syndrome (IBS).....	10
Övriga sjukdomstillstånd.....	11
Alarmsymtom	11
Helicobacter pylori (H. pylori)	11
Utredningsmöjligheter	14
Gastroskopi.....	14
Alternativ till gastroskopi hos patienter < 50 års ålder utan alarmsymtom.....	15
Vetenskaplig bakgrund till olika handläggningssätt	16
Metaanalyser	16
Internationella riktlinjer.....	16
Laboratorieanalyser	17
Tester för Helicobacter pylori	17
Biopsier övrigt	19
Kompletterande laboratorieanalyser vid utredning vid oundersökt dyspepsi	19



Överväganden av handläggning vid låg prevalens av H. pylori.....	19
Aspekter på hälsoekonomi och ekonomistyrning	20
Aspekter på väntetider vid gastroskopi.....	20
Övriga aspekter.....	21
Funktionell dyspepsi.....	21
Livsstil	21
Eradikering av H. pylori vid konstaterad funktionell dyspepsi.....	22
Syrahämmande medel	23
Övriga läkemedel	23
Förklaringsmodell	23
Eradikering och uppföljning av eradikering, av H. pylori.....	24
Antibiotikasresistens hos H. pylori.	24
Eradikeringskurens längd.....	24
Eradikeringskurens innehåll.....	25
Vid terapivikt	26
Uppföljning av eradikering	27
Rekommendation vid eradikering av H.pylori samt uppföljning av eradikeringen.	28
H. pylori infektion påvisad enligt ”Test and treat”	28
H. pylori-positiv funktionell dyspepsi primärt konstaterad vid gastroskopi.....	29
H. pylori infektion och duodenalulcus konstaterat vid gastroskopi	29
H. pylori infektion och ventrikelulcus konstaterat vid gastroskopi.....	30
Andra synpunkter på olika antibiotika	32
Läkemedel med ökad risk för ulcus / ökad blödningsrisk	32
Projektgrupp.....	34
Referenser.....	35

Sammanfattning

Definitioner

Dyspepsi:

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

Outredd dyspepsi:

Symtomkluster som en patient presenterar vid första läkarbesöket.

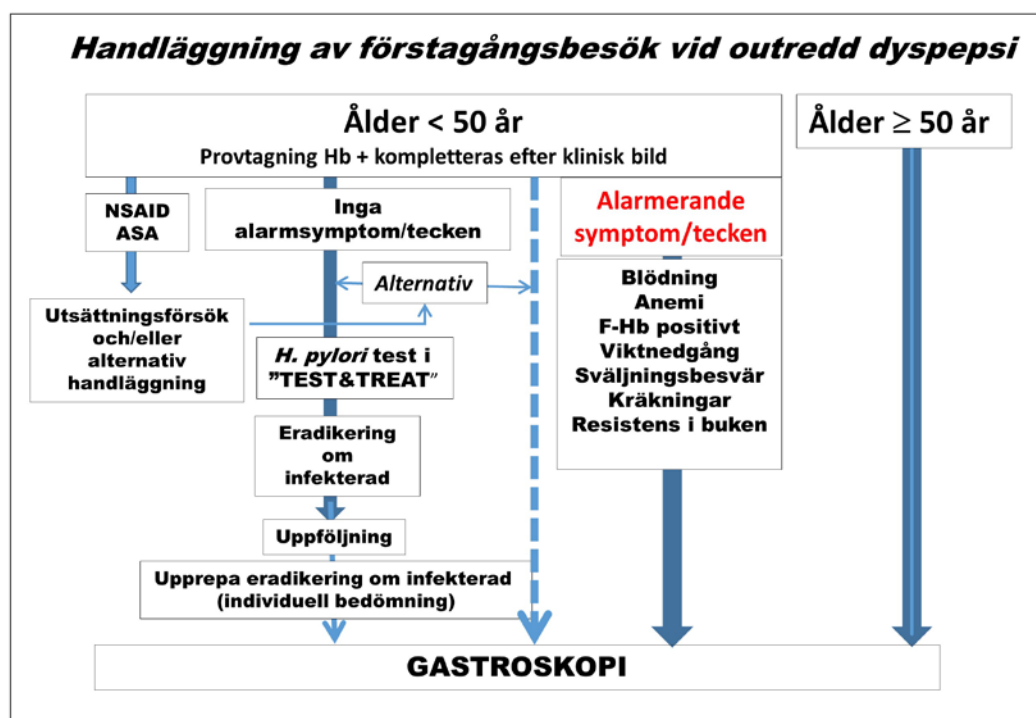
Funktionell dyspepsi:

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

Alarmsymtom:

Avvikande fynd i anamnes, status och/eller laboratorieprover (t.ex. anemi, ockult blod i avföringen, ikterus, resistens i buken, ofrivillig viktnedgång, aptitlöshet, smärta som strålar ut mot ryggen, sväljningsbesvär).

Rekommenderad handläggning av outredd dyspepsi (heldragna linjer)



Nyckelbudskap handläggning outredd dyspepsi

- Om debut >50 års ålder – alltid gastroskopi
- Om <50 års ålder och alarmsymtom – gastroskopi
- Om < 50 års ålder och inga alarmsymtom – ”Test and treat” och inte gastroskopi
- Patient som efter gastroskopi fått diagnosen funktionell dyspepsi samt symtom som påtagligt påverkar livskvalitet och där man påvisat en pågående *H. pylori* infektion bör erbjudas eradikering efter individuell bedömning.

Laboratorieanalyser

Helicobacter pylori

1) Direkta test – via gastroskop

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

2) Indirekta test – utan gastroskop

- a) Helblods test – ska inte användas.
- b) Serologi

God sensitivitet (95-99%) men dålig specificitet (ca 70-80 %) (Redeen et al 2011). Kan användas för att utesluta infektion, men ett positivt svar bör alltid bekräftas. Serologi ska inte användas för eradikeringskontroll.

- c) 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 även för eradikeringskontroll.

Övriga laboratorieanalyser

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

Behandling

Funktionell dyspepsi

1) Livsstil

Evidens för livsstilsråd, inklusive råd kring alkohol och rökning, är svag.

2) Protonpumpshämmare (PPI)

PPI kan ge symtomlindring i vissa fall. Man skall utvärdera effekten, lämpligen efter ungefär två veckor. För att undvika slentrianförskrivning skall det fortlöpande kontrolleras att indikationen kvarstår.

3) 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 kontrollera eradikeringseffekten med F-Hp test eller alternativt UBT. F.ö. se stycket Eradikering nedan.

4) Prokinetika

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

5) Förklaringsmodell

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

*Eradikering av *H. pylori* infektion vid Test and Treat” samt duodenalulcus respektive ventrikelulcus fastställt vid gastroskopi*

1) Förstagångseradikering

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

Vid allergi mot penicillin:

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

OBS! Vid ventrikelulcus ska PPI behandling fortsätta efter

eradikeringskuren och pågå till såret är läkt vid obligatorisk kontrollgastroskopi, vilket vanligtvis bör ske efter 6-8 veckor. Såret ska biopseras med frågeställning neoplasi.

Uppföljning

Kontrollera alltid (oavsett behandlingens effekt på symtombilden) om eradikeringen lyckats med F-Hp eller UBT, dock tidigast 4 veckor efter avslutad kur (och helst 2 veckor efter avslutad PPI behandling).

Om eradikeringen lyckats men patienten har kvarstående symtom, kan behandling med PPI fortsätta och följas upp som beskrivs vid Funktionell dyspepsi.

- 2) Andra linjens eradikering om patienten fortfarande är infekterad med *H.pylori* vid kontroll

PPIx2 + amoxicillin 1 g x 2 + metronidazol 400-500 mg x 2 i två veckor.

Vid allergi mot penicillin:

PPIx2 + tetracyklin 100 mg 1x2 + metronidazol 400-500 mg x 2 i två veckor

Kontroll efter behandling:

Kontrollera alltid (oavsett behandlingens effekt på symtombilden) om eradikeringen lyckats med F-Hp eller UBT.

- 3) Om patienten fortfarande är infekterad och/eller har kvarstående symtom efter två behandlingar bör patienten gastroskoperas för biopsi, odling och resistensbestämning (undantag, se nästa punkt).
- 4) Om patienten är primärt gastroskoperad och fått diagnosen funktionell dyspepsi och är infekterad bör man (när man efter individuell bedömning beslutat om behandling) behandla högst två gånger enligt Test and Treat.

Om patienten fått två eradikeringskurer enligt "Test and Treat" och sedan efter en gastroskopi diagnosen *H. pylori* positiv funktionell dyspepsi kvarstår, bör man behandla en gång enligt odling/resistensbestämning vid gastroskopin, men sedan inte testa för utfallet. Projektgruppen bedömer det som orimligt att ge mer än tre behandlingsförsök på en patient som fått diagnosen funktionell dyspepsi och av pedagogiska skäl är det då onödigt testa. Detta måste förklaras för patienten.

Om eradikeringen lyckats men patienten har kvarstående symtom, behandlas patienten som vid Funktionell dyspepsi.

Uppdrag

Denna revision har gjorts på uppdrag för Svensk Gastroenterologisk Förening (SGF).

Sjukdomstillstånd (ICD koder) som riktlinjerna avser

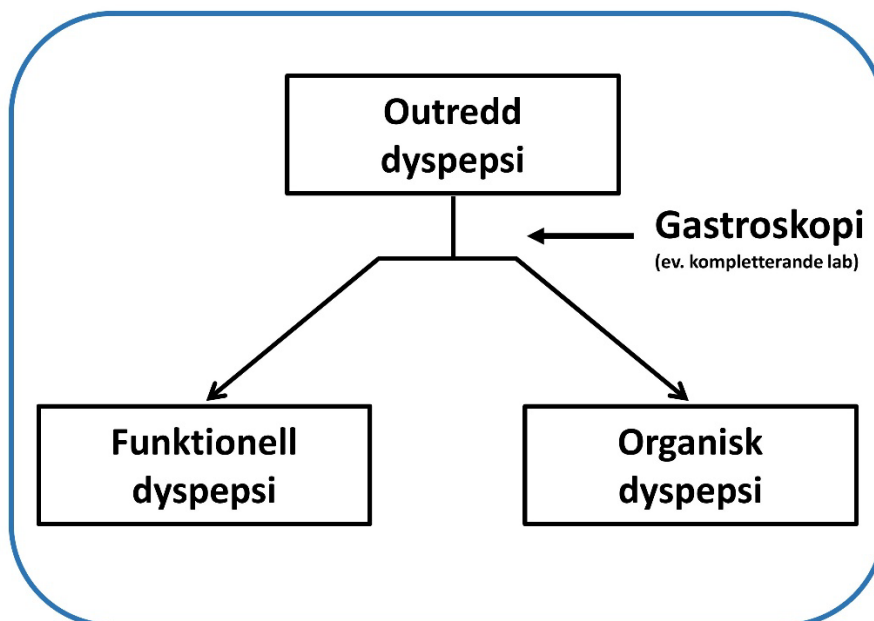
Sår i magsäcken K.25, Sår i tolvfingertarmen K 26, Sår i magsäck eller tolvfingertarm K27, Gastrit/duodenit K 29, Funktionell dyspepsi K30.9, *Helicobacter pylori* som orsak till sjukdomar som specificeras på annat håll B.98.0

Definitioner av dyspepsi

Dyspepsi är ett sammanfattande begrepp för symtom (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 "Outredd dyspepsi" (efter engelskan "*uninvestigated dyspepsia*") avses enligt SBU (2) det symtom kluster som en patient presenterar vid första läkarbesöket.

Orsaken kan vara *organisk* dvs. upptäckbar med undersökningsmetoder, använda i klinisk vardag, dvs. 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 34) har bestått av tre gastroenterologer, tre allmänläkare, en kirurg och en mikrobiolog. Arbetet skedde i en modifierad Delphi-process (3) år 2015 och 2016. Sammankallande (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 konsensus ej nåtts. Det hölls även två fysiska möten, ett före och ett efter processen för att harmonisera texten. Dessutom hölls en telefonkonferens avseende eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Efter tre år (2018) beslöts om en revidering, efter genomgång av litteraturen och tillgängliga svenska resistensbestämningar för *H. pylori*, av framför allt behandlingstidens längd och sammansättning, samt eventuell efterkontroll av eradikering. Vi cirkulerade här aktuell litteratur, och sammankallande tog fram ett diskussionsunderlag till två telefonkonferenser. Två av författarna (LA och LL) skrev sedan samman det nya dokumentet vilket cirkulerades och uppdaterades efter consensus.

Slutprodukterna 2016 och 2019 har sedan godkänts av alla. Ur dokumentet vill vi framhålla några ”nyckelbudskap” se Faktaruta 1 nedan:

Faktaruta 1

Nyckelbudskap vid handläggning av outhärdad dyspepsi.

- Om debut ≥ 50 års ålder – alltid gastroskopi
- Om < 50 års ålder och alarmsymtom-gastroskopi
- Om < 50 års ålder och inga alarmsymtom – ”Test and treat” och inte gastroskopi. Patient som efter utredning inklusive gastroskopi fått diagnosen funktionell dyspepsi och har symtom som påtagligt påverkar livskvalitet, och där man påvisat en pågående *H. pylori* infektion kan erbjudas eradikering efter individuell bedömning.

Symtom och bakomliggande orsaker till dyspepsi.

Funktionell 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

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 symtomprofil för liten för att vara kliniskt användbar som diskriminator mellan ulcussjukdomen och funktionell dyspepsi (2, 5). Andra symtom 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 varje vecka de senaste tre månaderna samt börjat för mer än sex månader sedan för att betecknas som icke-tillfälliga (1). 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

syrareduktion 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 symtomet (7).

Duodenalsår (duodenal ulcers, DU) och ventrikelsår (gastric ulcers, GU)

DU respektive GU kan ge samma symtom som funktionell dyspepsi, men även symtom som nattlig smärta, hungerliknande smärta, illamående, kräkningar och besvär som lindras av viss mat, dryck eller syreducerande medicinering. Magsår kan även vara helt symtomfria i upp till en tredjedel av fallen (8, 9), vilket betyder att man inte söker läkare. Ett symtomfritt blödande magsår kan upptäckas vid anemiutredning eller vid akut blödning.

Läkemedel

Intag av vissa läkemedel utöver NSAID (Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs) och ASA (Acetyl Salicylic Acid) kan ge dyspeptiska besvär.

Cancer

Cancer i magsäcken kan ge dyspeptiska symtom men kan ofta vara helt utan symtom särskilt i tidiga stadier av sjukdomen.

Gastroesofageal reflux sjukdom (GERD)

GERD kan ibland sakna halsbränna som huvudsymtom och istället ha dyspeptiska symtom i form av smärta/värk i epigastriet som enda eller dominerande symtom (10). Dock kan esofagit även vara ett symtomfritt "bifynd" vid gastroskopi (11). Symtom 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)

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) buksmärtor och associerad avföringsrubbing ofta finns hos en och samma

individ (12).

Övriga sjukdomstillstånd

Även andra sjukdomar utanför ventrikel-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 någon gång vara ett symtom på celiaki (13).

Alarmsymtom

Med “alarmsymtom” (här sammanfattande term för symtom och tecken/undersökningsfynd) avses fysikaliska fynd och/eller patologiska laboratoriesvar som kan förekomma vid outredd dyspepsi: anemi, melena/hematemes eller ockult blod (F-Hb) i avföringen, resistens i buken, ofrivillig viktnedgång, kräkningar, aptitlöshet eller aversion mot viss mat, och sväljningsbesvär.

Ikterus är ett alarmerande symtom/tecken som dock riktar utredningen mot lever, gallvägar och pankreas (14, 15).

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 (16).

I Sverige är ca 30 % av befolkningen infekterade med *H. pylori* - bland de yngsta ca 10 %, bland de äldsta > 40 % (17, 18). Prevalensen i Sverige är i sjunkande (18, 19). 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 (19). 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 barnåren. Detta leder till en succesivt sjunkande prevalens av infektion med *H. pylori* i

populationen med åren (20). Dessutom kan antibiotikaförskrivning för känd magsårssjukdom samt även övrig antibiotikaförskrivning ha haft viss effekt. I vissa låginkomstländer kan >90 % vara infekterade (16), 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 (21).

Man räknar med att ungefär 70-80 % av de infekterade aldrig får några subjektiva besvär (22), 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, 23).

Duodenalsår är upp till 95 % associerade med *H. pylori*-infektion (2). En lägre prevalens (det vill säga en ökad andel så kallade idiopatiska sår dvs. duodenalsår utan *H. pylori* infektion och utan dokumenterad ASA eller NSAID konsumtion) har dock rapporterats i vissa studier (24-27). Duodenalsårssjukdomens 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 (28).

Ventrikelsår är upp till ca 70 % associerade med *H. pylori*-infektion. NSAID eller ASA anses orsaka huvuddelen av resterande 30 % (29). Är man infekterad och intar NSAID eller ASA har man en adderad risk (9, 30). Kortikosteroider till i övrigt frisk patient anses inte ulcerogent (31).

Ventrikelcancer är associerad med *H. pylori*-infektion i 70–90% av fallen (32). År 2016 insjuknade 796 personer, varav 47 var yngre än 50 år, och 20 yngre än 45 år (33). Det finns ingen evidens för att yngre personer med en tidig och därmed botbar cancer söker läkare för dyspepsi utan några ”alarmsymtom” (34). År 1990 insjuknade totalt 1444 personer i Sverige i ventrikelcancer, det vill säga incidensen är i sjunkande (35). Detta beror med all sannolikhet på en sjunkande prevalens av *H. pylori*, som ju är klassad som en cancerogen för ventrikelcancer (36-38). Det finns dock även aktuella svenska (18) och internationella observationer att incidensen av atrofisk gastrit, och därmed högre risk för ventrikelcancer, kan vara i ökande trots en generell sjunkande förekomst av *H. pylori* (39, 40).

En *H. pylori* infektion kan hos äldre ge upphov till atrofisk gastrit (41). Studier visar

att infektionen sannolikt även kan initiera vissa fall av autoimmun gastrit (42). Vid mer uttalad atrofisk gastrit i fundus finns även en risk för malabsorption av framför allt B12, men även av andra näringsämnen (43).

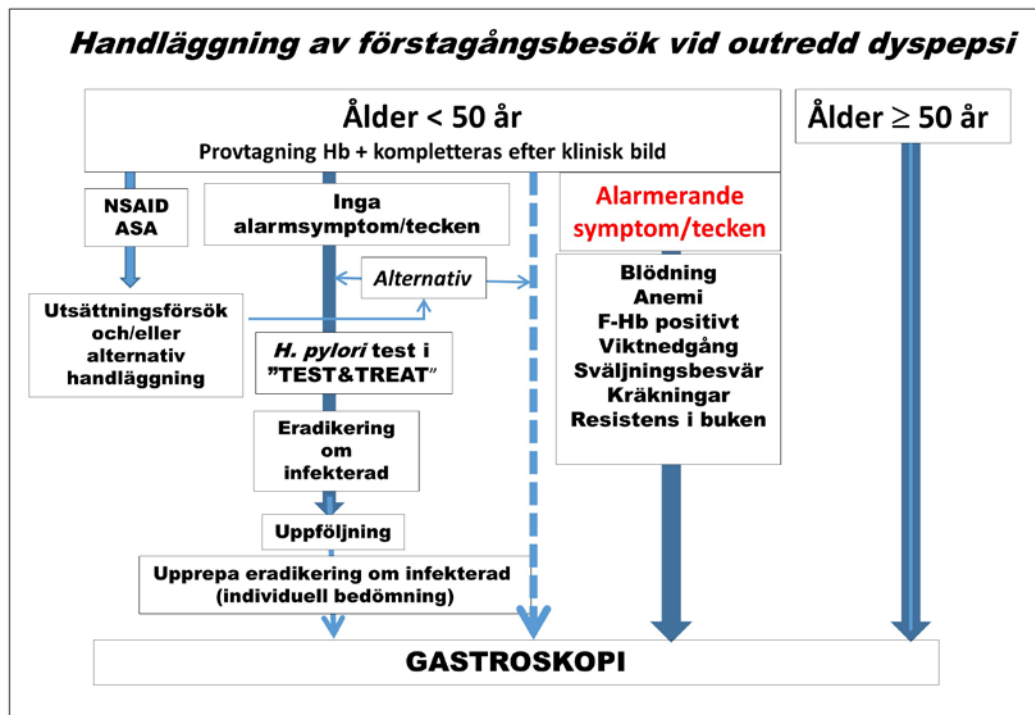
Infektionen med *H. pylori* startar i antrum och med åren engageras corpus och fundus mer proximalt. Infektionen orsakar hos en del från 45–50 år slemhinneförändringar som leder till atrofi och även till s.k. intestinal metaplasi. Dessa förändringar anses vara en förutsättning för den vanligaste formen av magsäckscancer. Om infektionen behandlas innan dessa förändringar uppstår, normaliseras slemhinnan, men när atrofin och metaplasin uppstått förefaller denna inte påverkbar på samma sätt, dvs. cancerrisken består förmodligen trots behandling av infektionen ("the point of no return") (44). Det betyder att man dessförinnan kan eliminera eller reducera risken att få ventrikelcancer senare i livet (45, 46).

För en mer utförlig genomgång av handläggning och uppföljning av kronisk atrofisk gastrit och intestinal metaplasi hänvisas till SGF's nyligen publicerade "Riktlinjer för handläggning och uppföljning av kronisk atrofisk gastrit, intestinal metaplasi och dysplasi i ventrikeln" (40).

Utredningsmöjligheter

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

Figur 2. Evidensbaserade alternativa handläggningar av outredd dyspepsi (heldragna respektive streckade linjer) 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 ”alarmsymtom” 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

- Misstanke på gastrointestinal blödning (anemi, järnbrist, positivt F-Hb-test, melena)
- Annan misstanke om malignitet
- Palpabel resistens

Relativa indikationer

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

Alternativ till gastroskopi hos patienter < 50 års ålder utan alarmsymtom

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

- Protonpumpshämmare (PPI) direkt. Finns med som initial behandling i engelska guidelines (47), och numera som ett alternativ i Internetmedicin(48), men SBU avråder från detta. I vissa internationella vårdprogram rekommenderas att ge ”PPI direkt” istället för ”Test and treat” (se nedan) vid en beräknad prevalens av H. pylori i befolkningen under 10-20%, på grund av större osäkerhet av testernas prediktiva värden vid låg prevalens av infektionen (49, 50). I senaste amerikanska guidelines rekommenderas testning även vid lägre prevalens (15). En svensk studie påpekar att ändringen i falsk positiva respektive falskt negativa test vid sjunkande prevalens är marginell (51). I klinisk vardag nödgas man ibland tillämpa ”PPI direkt”. Detta innebär dock att diagnostiska möjligheter med icke-invasiva H. pylori test eller gastroskopi under PPI-behandlingen försämras.
- Gastroskopi direkt på alla med outhärdad dyspepsi - ”Scope them all”. Leta efter en sjukdom och bota den. Rekommenderas som alternativ i SBU:s rapport (2) och i Läke-medelsboken (52). Ingen av listade guidelines (se nedan) förutom en rekommendation från Kina (53) har gastroskopi som initial rekommendation såvitt vi känner till.
- Leta efter en riskfaktor (i detta fall H. pylori), gastroskopera bara dessa, och behandla de med organisk sjukdom - ”Test and scope”. Patienter som inte har H.

pylori handläggs primärt som funktionell dyspepsi. Av listade guidelines är det bara en (54) som anger detta som ett alternativ till "Test and treat". SBU avråder p.g.a. dålig evidens för att detta alternativ skulle vara hälsoekonomiskt fördelaktigt (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 den från Kina (53), och som ett alternativ till "Scope them all" av SBU (2).

SBU (2) fastlår att det är alternativen "Scope them all" och "Test and treat" som det finns evidens för att rekommendera i Sverige. Projektgruppen stöder denna slutsats, och rekommenderar i första hand "Test and treat", baserat på fynd/utfallsdata, hälsoekonomi och på internationella riktlinjer.

Vetenskaplig bakgrund till olika handläggningssätt

Metaanalyser

Enligt en metaanalys på randomiserade kontrollerade studier (RCT) som jämförde "Scope them all" och "Test and treat" fann man i stort sett samma effekt på symtom och generell "patientnöjdhet" efter 6-12 månader (55). Det fanns en liten men signifikant fördel för gastroskopi (RR 0.95; 95 % CI 0.92–0.99) men där "Test and treat" kostade 389 US\$ mindre per patient (55). Denna metaanalys bygger på fem RCT (56-60) och fyra av dessa ingick även i en Cochrane-rapport tidigare från samma år (61) 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 (62).

Internationella riktlinjer

Det finns ett flertal nationella och internationella guidelines (47, 49, 50, 54, 63-71) som är eniga om att man vid "undersökt okomplicerad dyspepsi" hos yngre personer ($\leq 45-55$ år) bör välja "Test and treat", samt "gastroskopi direkt" hos alla äldre.

Senaste amerikanska guidelines anger 60 år som övre gräns för "Test and treat" strategi (15). Avseende de yngre rekommenderar en guideline (47) att man prövar

med empirisk PPI en omgång först (54), vilket SBU avråder från, framför allt på grund av avsaknad av hälsoekonomiskt fördelaktig evidens (2). Endast en kinesisk guideline rekommenderar initial gastroskopi på alla oavsett ålder, med motiveringen att *H.pylori* prevalensen, liksom ventrikelcancerincidensen är hög i Kina, och att en gastroskopi där är mycket billig (53).

Läkemedelsboken, vilken är den enda svenska guideline som är utgiven via en nationell myndighet och som genomgått en peer review process (52), 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 (72)). Även www.internetmedicin.se intar en balanserad hållning (48).

Laboratorieanalyser

Tester för *Helicobacter pylori*

Direkta test – via gastroskop

Vid gastroskopi kan man biopsiera och analysera för *H. pylori* med s.k. snabbureas test (Rapid Ureas Test (RUT), där svar fås i anslutning till gastroskopin, med histologi och med odling med resistensbestämning.

Alla metoderna har hög känslighet (73). Tester på biopsier kan idag även visa förekomst av antibiotikaresistens mot bl.a. klaritromycin och fluorokinoloner (74, 75). Denna möjlighet har introducerats i maj 2019 (76), men har vid detta vårdprogramms fastställande inte funnit sin kliniska roll.

Vid en gastroskopi utan makroskopiska fynd kan man biopsiera 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 symtom, övrig

information och ålder, göra en F- Hp test eller en UBT istället för en gastroskopi från början.

Indirekta test – utan gastroskopi

Blodbaserade test

Helblods test:

Ska inte användas.

Serologi:

God sensitivitet (95-99%) men dålig specificitet (ca 70-80 %) (77, 78). 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 utandningstest/Urea breath test (UBT) och faeces Helicobacter pylori-Antigen ELISA (F-Hp):

UBT har cirka 95 % sensitivitet och specificitet (79). Enligt en senare metaanalys har F-Hp något sämre känslighet än UBT (78) men vi bedömer F-Hps känslighet som kliniskt godtagbar. UBT är heller inte tillgängligt i samma utsträckning. Dessa tester är utmärkta även för eradikeringskontroll efter ”Test and treat” (vid symtomrecidiv) eller efter ett duodenalulcus funnet på gastroskopi då man vill kontrollera effekten utan uppföljande gastroskopi (t.ex. vid blödande duodenalulcus). Man måste alltid vara utan PPI helst två veckor före testning (80). Vid osäkerhet och efter eradikationskur kan upp till fyra veckor krävas (81).

Patienter med ventrikelulcus bör alltid re-skoperas för att utesluta malignitet (se nedan, ”Biopsier övrigt”). F-Hp tester som även kan visa förekomst av antibiotikaresistens mot bl.a. klaritromycin och fluorokinoloner (82, 83) är ännu inte introducerade på den svenska marknaden.

Biopsier övrigt

Vid gastroskopi p.g.a. dyspepsi bör man överväga duodenalbiopsier för diagnostik av celiaki om detta inte redan har testats med serologi med negativt utfall.

Vid kontrollgastroskopi efter behandling av ventrikelulkus (vilket vanligtvis bör ske efter 6-8 veckor) ska förnyad biopsitagning från ärrområdet i ventrikelslemhinnan genomföras för att utesluta bakomliggande malignitet.

Kompletterande laboratorieanalyser vid utredning 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 gastrointestinkanalen vid anemiutredning). Leverprover, transglutaminas-antikroppar (anti-tTG) och CRP/SR tas efter individuell bedömning.

Överväganden av handläggning 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% (47, 84, 85). När man går igenom litteraturen bygger detta antagande dels på två nu rätt gamla amerikanska undersökningar (86, 87), 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% (51) samtidigt som ju förskrivningen av eradikeringskur ändå minskar på grund av den lägre prevalensen. Vidare bygger rekommendationen till förmån för ”Test and treat” (55) 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). Enligt en amerikansk guideline från 2017 förordar man ”Test and treat” även vid lägre prevalens (15).

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 (19) skulle behöva testas om. De med ett negativt test behöver då inte testas vidare.

Aspekter på hälsoekonomi och ekonomistyrning

Grunden till att en så betydande del av guidelines vid outhärdad dyspepsi förordar eller har med ”*Test and treat*” som alternativ initial strategi vid outhärdad dyspepsi hos yngre utan alarmtecken är främst att det bedöms som säkert och är betydligt billigare- huvudsakligen på grund av reducerat antal gastroskopier. I en Cochrane-rapport (61) beräknades 66 % reduktion av gastroskopier i medeltal för tre av studierna, och 75 % om man inkluderade en skotsk studie (59) som dock bedömdes vara mindre generaliserbar. I SBU rapporten (2) efterlystes dock en hälsoekonomisk analys efter svenska förhållanden.

Några av medarbetarna från gruppen som deltog i SBU rapporten fick sedermera i uppdrag att utföra en sådan (88). Vid en prevalens av *Helicobacter pylori* på 30 % eller lägre beräknades ”*Test and treat*” vara 20 % billigare än gastroskopiarmen (utifrån kostnaderna 2014), dvs. besparingen var mindre än i de utländska beräkningarna, trots att det resulterade i 81 % färre gastroskopier. Idag är de olika strategierna sannolikt inte alltid kostnadsneutrala för vårdgivaren då regionala skillnader i prissättning kan påverka utfallet.

Aspekter på väntetider vid gastroskopi

Samtliga RCT och andra artiklar kring handläggning av outhärdad dyspepsi bygger på att man kan gastroskopera patienten ”prompt”, dvs. utan längre väntetid än 1-2 veckor.

Det finns inga studier på senare tid som inkluderat längre väntetider på gastroskopi. Eftersom gastroskopier på yngre med outhärdad 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 (28). Sår kan också läka 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 %. (89, 90).

Övriga aspekter

Befintlig evidens visar likvärdiga resultat för gastroskopi vs. ”*Test and treat*” vid handläggning av outredd dyspepsi hos patienter utan alarmsymtom/-tecken och < 50 år. Därför finns enligt vårdprogrammets förslag möjlighet till alternativa val i dialog mellan patient och läkare. Man har inte kunnat påvisa att en gastroskopi generellt har en lugnande effekt (59, 91, 92), vilket stöds av studier även på effekt av koloskopi vid IBS (93, 94). Man kan inte helt bortse från det faktum att patienten vid eradikering av infektionen kan bli av med en magsäckskarcinogen (38, 45) och en riskfaktor för malabsorption (43).

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 (95), men kan även vara en del av sökbeteendet, dvs. att större oro för allvarlig sjukdom ökar konsultationsbenägenheten vid dyspepsi (96). I det enskilda fallet kan det vara svårt att 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 och minskat fettintag (97). Rökning och högt alkoholintag är riskfaktorer för ulcus även när man kontrollerar för *H. pylori* och socioekonomisk status (98).

Eradikering av *H. pylori* vid konstaterad funktionell dyspepsi

Av listade internationella riktlinjer är det fem som direkt rekommenderar eradikering när patienten är testad positiv (15, 47, 50, 65, 84), två anger att man ska testa och eradikera ”efter individuell bedömning” (49, 69) och en (äldre) avråder från att testa för *H. pylori* (99). En anger som alternativ att man kan ge PPI till alla och sedan gastroskoperas om utfallet inte blir positivt (49).

Metaanalyser (6, 100) 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 eradikeringsterapi (2, 101). I både Lacy`s studie (100) respektive Moayyedi`s studie (6) har man så noga som det gått exkluderat patienter med predomanta refluxsymtom. Metaanalyser på enbart PPI vs. placebo anses inte konklusiva (100).

Det har nyligen föreslagits att patienter med dyspepsi som är infekterade med *H. pylori* och som efter 6 månader inte svarat med symtomlindring på en framgångsrik eradikering ska anses ha funktionell dyspepsi (38). Arbetsgruppens bedömning (se även under ”Biopsi”) är att vid *H. pylori* positiv funktionell dyspepsi och symtom 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 av praktiska skäl bli aktuellt med försöksvis PPI behandling direkt (se stycket ”Syrahämmande medel” nedan). Observera att man då måste snarast möjligt utföra relevant provtagning för 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 när provsvaret på *H. pylori*-testet kommit handlägga eventuell *H. pylori* infektion.

Syrähämmande medel

Syrähämmande 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 (100). 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” (dvs att man riskerar att få en tillfälligt ökad syrasekretion och att man utvecklar eller förvärrar dyspepsi vid utsättning av PPI) (102, 103).

PPI bör naturligtvis endast ges på rätt indikation, och man bör alltid överväga om medicinen kan sättas ut, dvs. pröva om indikationen kvarstår. Långvarig behandling med PPI har möjligen ökad risk för bl.a. clostridium difficile överväxt i tarmen (104). För samband med osteoporos, trombocytopeni, rhabdomyolysis, anemi, järnbrist, hypomagnesemi, B-12 brist och nefrit finns endast svag eller tveksam evidens (105- 108). Regelbundet ställningstagande till fortsatt terapi vid längre behandlingstider bör alltid göras.

Övriga läkemedel

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) (109, 110). 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 patient med dyspepsi trygg” (”reassurance”) eftersom tillståndet ofta är mer eller mindre kroniskt.

Eradikering och uppföljning av eradikering, av *H. pylori*

Antibiotikas resistens hos *H. pylori*.

Internationella studier visar att bakteriell resistens är ett växande problem, bl.a. resistens mot klaritromycin, som kan vara $\geq 20\%$ i Sydeuropa. I våra grannländer rapporteras dock klaritromycinresistens $< 8\%$, vilket även gäller för levofloxacin. För amoxicillin rapporteras i Europa resistensförekomst på $< 1\%$ (111, 112).

För svenska förhållanden finns inga data på resistens hos *H.pylori* mot olika antibiotika publicerade. Projektgruppen har fått fram siffror på resistensbestämningar efter gastroskopi med biopsi för odling på en säkerligen mycket selekterad och liten grupp patienter med troligen tidigare icke framgångsrika eradikeringsförsök från Stockholm-Uppsala regionen 2016-17 (n=273) och Örebro (n= 100).

Sammanfattningsvis ligger resistensen mot amoxicillin i dessa två material på ca 10 %, tetracyclin under 10%, levofloxacin på 18%, klaritromycin på ca 50%, och metronidazol på ca 50% (data on file).

En studie på receptförskrivning för eradikering i Sverige 2005-2014 (113) visade att 91 % av alla behandlade endast fick en kur med trippelbehandling (med en sammansättning av antibiotika som till 95 % stämmer med gällande riktlinjer). Endast 0,1 % fick mer än tre behandlingar. Studien kan möjligen vara ett indirekt tecken på att eradikeringen varit framgångsrik och antyder att vi har ett acceptabelt resistensläge i Sverige.

Eradikeringskurens längd

De flesta internationella vårdprogrammen rekommenderar två veckors kur för eradikering (38, 50, 71), men man lämnar öppning för kortare kurer om ”lokala omständigheter”. Riktigt vad man avser är inte helt uppenbart för arbetsgruppen, men man syftar troligen på olika länders antibiotikaresistensmönster, framför allt mot klaritromycin. Projektgruppen tycker att motiveringen är något ologisk eftersom det inte hjälper med längre kurer om man redan har resistens, samt att en längre kur ökar risken att provocera fram en resistensutveckling, förutom den ekologiska påverkan som en längre antibiotikakur har (114, 115).

I metaanalyser varierar den dokumenterat ökade effekten vid två jämfört med en veckas behandling från ingen skillnad (116) till mellan 7 % (117) och 12% (118) bättre effekt. En tidigare Cochrane-rapport kommer fram till 8 % skillnad (119). Det har även uttrycks som att man har ca 5% bättre eradikerings effekt vid två veckors behandling jämfört med 1 vecka (120). Huruvida biverkningarna ökar eller ej med längre eradikeringsstider är omdiskuterat (119, 121), vilket även gäller för compliance och avbruten behandling (119, 121).

Våra grannländer med sannolikt samma resistensläge som i Sverige (111) rekommenderar en veckas (120, 122) respektive 10 dagars (123) primär behandling. Svensk barnläkarförening rekommenderar två veckor, men anger evidensen som ”låg” (124). En senare Cochrane-rapport rekommenderar en eller två veckors behandling (125). En metaanalys på eradikering vid ”second line treatment” visade signifikant bättre effekt (91,2 % vs 81,5 %, $p=0,002$) vid quadruple behandling i två jämfört med en veckas behandling (126).

Projektgruppen har i likhet med Finland och Danmark (120, 122) kommit fram till att rekommendera en veckas trippelbehandling vid första behandlingen och (om compliance inte varit uppenbart undermålig) två veckors behandling vid upprepad behandling vid kvarstående positiv *H. pylori*-test.

Eradikeringskurens innehåll

Med stöd av litteraturen (38, 50, 71) rekommenderar vi som första behandling en kur innehållande:

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

Vid penicillinallergi:

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

Vi rekommenderar således 1 veckas behandlingstid enligt resonemang ovan (se stycket ”Om eradikeringskurens längd”).

Vid terapivikt

Vi har tidigare rekommenderat 1 veckas förnyad behandling med samma sammansättning på kuren, Möjlighet till (önskvärd) resistensbestämning av *H. pylori* efter odling finns nästan aldrig i klinisk praxis i denna situation. Nyare vårdprogram (50, 71) rekommenderar antibiotikabyte. Vi finner det också ologiskt att, såvida det inte är uppenbart att compliance varit dåligt, upprepa samma val av antibiotikakombination, oavsett en eller två veckors kur, när det finns risk för att terapivikten beror på antibiotikaresistens.

Utländska studier på ”second line treatment” innehåller oftast en kombination med vismut, som inte är registrerat som läkemedel i Sverige.

Viss evidens finns för kombinationen PPI + amoxicillin +levofloxacin som ”second line treatment” (66, 127-134) med eradikeringseffekter på ≥ 75 %. Resistensläget för levofloxacin har rapporterats något mindre ogynnsamt än för klaritromycin (111, 135). I Sverige och internationellt rekommenderas nu stor återhållsamhet med flourokinoloner inklusive levofloxacin (136). Det finns rapporterat att fluorokinoloner kan öka risken för aortaaneurysm och -dissektion, samt ge delvis irreversibla biverkningar i det muskuloskeletala systemet och nervsystemet, särskilt hos äldre (136-138). Projektgruppen tolkar tillgängliga data (136, 139) så att levofloxacin inte skall användas primärt eller ens vid ”second line treatment”, vart fall inte om alternativ efter resistensbestämning finnes.

Mot metronidazol talar en hög resistens (111, 140), samt sannolikt dålig effekt vid eventuell ”dubbelresistens” (klaritromycin-metronidazol (50)), och en högre biverknings-frekvens (140). Metronidazol har hittills använts ytterst sparsamt i Sverige (0,01 % av förskrivningarna (113)), trots att det länge rekommenderades som förstahandsmedel i till exempel Stockholms Läns Landsting. Effekten av kombination (utan vismut) med metronidazol är genomgående något sämre än för klaritromycin och levofloxacin i Europa (141), men för ”second line treatment” i kombination med amoxicillin och PPI var effekten utmärkt (90,9 -100%) (126). Vanligen användes dosen 250 mg x 2 (som inte är registrerad i Sverige).

Tetracyclin används en del, och antibiotikaresistensen i stora material är mycket låg (141). Dock rör det sig om quadruplebehandling (antibiotika i kombination med vismut) i de flesta studierna (119 , 128, 142-144). I Sverige har tetracykliner

använts i kombination med andra antibiotika och PPI för ”second line treatment” i drygt 3 % mellan åren 2005-2014 (113).

Resistens mot amoxicillin rapporteras i Europa till nästan eller lika med noll (141).

Antibiotika-konsumtionens volym vid eradikering av *H. pylori* vid dyspepsi och ulcus nu och i framtiden kommer sannolikt minska som en följd av den sjunkande prevalensen av infektionen (19, 27).

Det har spekulerats i att det vid andra linjens behandling skulle vara att föredra att dubbla PPI dosen (145), men andra har inte kommit till samma slutsats (146). Det har även framhållits att kaukasier (dvs. de flesta födda i Sverige) av metabola skäl då kan ha bättre effekt av rabeprazol och framför allt av esomeprazol (Statement 10 i (50)). Projektgruppen anser inte evidensen för dessa behandlingsalternativ är starka nog för allmän implementering.

Projektgruppens förslag enligt resonemanget ovan till andra linjens behandling (”second line treatment”) är således:

PPIx2 + amoxicillin 1 g x 2 + metronidazol 400-500 mg x 2 i två veckor

Vid penicillinallergi:

PPIx2 + tetracyklin 100 mg x 2 + metronidazol 400-500 mg x 2 i två veckor

Uppföljning av eradikering

De allra flesta eradikeringskuror i Sverige ges utan att man gjort någon resistensbestämning. Gruppen bedömer att resistensen mot klaritromycin, som är det mest kritiska, inte är över 10 %. Vi grundar detta dels på publicerade data från alla grannländer (111) och på redovisat förskrivningsmönster (113). Önskvärt vore att resistensläget för *H.pylori* alltid skulle kunna fastställas med odling både vid förstags-gastroskopi och vid eventuell uppföljande gastroskopi och för att styra antibiotikavalet med utgångspunkt från odlingssvaret. I praktiken är detta ofta inte genomförbart. *H.pylori* tester som även kan påvisa förekomst av antibiotikaresistens biopsier (74, 75) eller feces (82, 147) skulle kunna ändra på detta. I dagsläget finns dock inte dessa tester som utvärderade och allmänt tillgängliga alternativ. Därför anser projektgruppen att det är viktigt att efterkontrollera om en eradikering av

H.pylori lyckats eller ej med ett F-Hp eller UBT test. Detta kan inte avgöras utifrån symtomlindring som ju mer är en följd av bl.a. PPI. Uppföljning och utvärdering av eradikering via digitala journalsystem skulle dessutom kunna ge ett indirekt mått på antibiotikaresistens för *H.pylori*.

Rekommendation vid eradikering av *H.pylori* samt uppföljning av eradikeringen

H. pylori infektion påvisad enligt ”Test and treat”

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

Vid penicillinallergi:

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

Kontroll efter behandling:

Kontrollera alltid (oavsett behandlingens effekt på symtombilden) om eradikeringen lyckats med F-Hp eller UBT, dock tidigast 4 veckor efter avslutad kur (och helst 2 veckor efter avslutad PPI behandling).

*Om patienten fortfarande är infekterad med *H.pylori* vid kontroll:*

PPIx2 + amoxicillin 1 g x 2 + metronidazol 400-500 mg x 2 i två veckor.

Vid penicillinallergi:

PPIx2 + tetracyklin 100 mg x2 + metronidazol 400-500 mg x 2 i två veckor

Kontroll efter behandling:

Kontrollera alltid (oavsett behandlingens effekt på symtombilden) om eradikeringen lyckats med F-Hp eller UBT.

*Om patienten fortfarande är infekterad med *H.pylori* vid kontroll:*

Om patienten fortfarande är infekterad och/eller har kvarstående symtom efter två behandlingar bör patienten gastroskoperas för biopsi, odling och resistensbestämning.

H. pylori-positiv funktionell dyspepsi primärt konstaterad vid gastroskopi

Om patienten är primärt gastroskoperad och fått diagnosen funktionell dyspepsi och är infekterad bör man (när man efter individuell bedömning beslutat om behandling) behandla högst två gånger enligt Test and Treat

Om patienten fått två eradikeringskurer enligt "Test and Treat" och sedan efter en gastroskopi diagnosen *H. pylori* positiv funktionell dyspepsi kvarstår, bör man behandla en gång enligt odling/resistensbestämning vid gastroskopi, men sedan inte testa för utfallet. Projektgruppen bedömer det som orimligt att ge mer än tre behandlingsförsök på en patient som fått diagnosen funktionell dyspepsi och av pedagogiska skäl är det då onödigt testa. Detta måste förklaras för patienten.

Om eradikeringen lyckats men patienten har kvarstående symtom, behandlas patienten som vid Funktionell dyspepsi (sid. 25).

H. pylori infektion och duodenalulcus konstaterat vid gastroskopi

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

Vid penicillinallergi:

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

Kontroll efter behandling:

Kontrollera även vid symtomfrihet om eradikeringen lyckats med F-Hp eller UBT (se under stycket "Uppföljning av eradikering" ovan).

Om patienten fortfarande är infekterad med H.pylori vid kontroll:

PPIx2 + amoxicillin 1 g x 2 + metronidazol 400-500 mg x 2 i två veckor.

Vid penicillinallergi:

PPIx2 + tetracyklin 100 mg x 2 + metronidazol 400-500 mg x 2 i två veckor

Kontroll efter behandling:

Kontrollera även vid symtomfrihet om eradikeringen lyckats med F-Hp eller UBT (se under stycket "Uppföljning av eradikering" ovan). Om patienten fortfarande är

positiv med F-Hp eller UBT – remittera patienten för endoskopi med biopsi för odling och resistensbestämning. Om eradikeringen lyckats men patienten har kvarstående symtom, kan patienten behandlas med PPI som vid Funktionell dyspepsi.

H. pylori infektion och ventrikelulcus konstaterat vid gastroskopi

Man bör enligt den rutin man har på skopienheten bestämma *H. pylori* status i samband med gastroskopi. Såret ska biopsieras med frågeställning neoplasi. Tag 4-6 biopsier från sårkanter (gäller inte om blödande eller nyligen blödande ulcus, då man bör undvika biopsier i akutskedet). Dessutom tas separata biopsier, två från antrum och två från corpus, för histologisk *H. pylori* diagnostik samt biopsi för RUT-test. Om RUT-test är positivt inleder man med eradikeringskur följt av PPI fram till läkningskontroll efter 6-8 veckor. Om RUT är negativt ges enbart PPI fram till läkningskontroll med nya biopsier från endera sårkant eller ärr. I samband med läkningskontrollen sker utvärdering av föregående biopsier angående *H. pylori*-status inför eventuell eradikering.

Observera att sensitiviteten för snabbureas-testet är suboptimalt vid ett blödande ulcus (148). Pågående PPI-behandling försämrar sensitiviteten för både direkta och indirekta test (utom för serologi) för *H. pylori* (149), vilket är viktigt att ha i åtanke även vid diagnostiska biopsier vid kontrollgastroskopier. Om patienten är under PPI-behandling eller har ett pågående blödande ulcus kan man avvakta med *H. pylori* diagnostik tills såret är läkt. Rimligt är då analys med F-Hp efter PPI fritt intervall på (minst) fyra veckor (80, 81). Sammanfattningsvis finns en risk för underdiagnostik av *H. pylori* vid blödande ulcus (150).

Om *H. pylori*-test är positiv enligt tillämpad metod (initialt eller i efterförloppet) ges en veckas eradikeringskur, samma som vid ”första behandling” av duodenalulcus- se nedan. Observera att man i avvaktan på svar från *H. pylori*-test bör börja med PPI kuren för att vid positiv *H. pylori*-test sedan starta en eradikeringskur.

Eradikering av H.pylori vid infekterat ventrikelulcus:

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

Vid penicillinallergi:

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

Fortsatt behandling med PPI hos alla vid ventrikelulcus:

PPI-behandling med en dos motsvarande 40 mg omeprazol 1x1 eller 20 mg 1x2 som ska pågå till såret är läkt vid obligatorisk kontrollgastroskopi, vilket vanligtvis bör ske efter 6-8 veckor för att utesluta malignitet. Under eradikeringsbehandling ges samma dos morgon och kväll.

Kontroll efter behandling:

Vid kontrollgastroskopi görs ställningstagande till läkning, *H. pylori*-status och framtida komplikationsrisk. Alla ventrikelsår bör följas med endoskopi till fullständig läkning och det är väsentligt att ta biopsier från ärret, innan man kan släppa patienten för att säkerställa att malignitet ej föreligger. Man bör även göra ett upprepat försök att eradikera *H. pylori* med ledning av odling och resistensbestämning om infektion föreligger. Detta är av speciellt stor vikt för patienter som haft komplikation (blödning/perforation/stenos) av sin ulcussjukdom, där man alltid bör sträva efter verifierad eradikering av *H. pylori*.

Vid utebliven läkning inpränta även den betydelse som ASA och andra NSAID har för läkningsproblematiken samt risken för komplikationer. Det föreligger tidvis överkonsumtion/missbruk av framförallt ASA hos patienter med svårläkta ventrikelsår. Mätning av p-salicylat kan övervägas.

Eradikering av infektionen lyckas i 70–90% av fallen vid första försöket med nuvarande resistensläge och gällande terapirekommendationer (2, 151). En till tre procent återinfekteras årligen i vuxen ålder (152-155).

Andra synpunkter på olika antibiotika

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 (156).

I en svensk populationsstudie från 2000 påvisades en resistens mot klarithromycin på 1,5 % (157). H pylori beskrevs ha en makrolidresistens i två svenska studier 1998 på 2,8 % (158) respektive 1% på 2000-talet (159). Aktuellt resistensläge hos sannolikt hårt selekterade patienter i Stockholm/Uppsala/Örebro har redovisats ovan.

Andelen infekterade individer beräknas minska med tiden (18, 19, 160). Det betyder att det totala antibiotiketrycket 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.

Läkemedel med ökad risk för ulcus / ökad blödningsrisk

Dyspeptiska besvär är vanligt förekommande under behandling med NSAID/ASA (161, 162). Patienter som får ”alarmsymtom” på ulcus under behandling med NSAID/ASA bör gastroskoperas. I övrigt ska individuell bedömning kring behovet av fortsatt behandling/alternativa behandlingar göras (163). Detta omfattar även ställningstagande till eventuell gastroskopi, vilket i praktiken dock inte alltid är genomförbart p.g.a. dålig tillgänglighet till snar gastroskopi. Om patienten har en stark indikation för dessa mediciner (igen) kan man överväga PPI skydd (164).

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 (165, 166). Enligt en systematisk översikt (165) 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 hos patienter som ordinerats NSAID/ASA. En fördjupad analys av detta område ligger utanför detta vårdprogramms uppdrag.

Ett annat kliniskt problem har uppstått i och med att kardiologföreningen nu rekommenderar ”dubbel trombocythämning” med ASA + klopidogrel i upp till fyra år efter ST-höjningsinfarkt (167), och att uppföljningen efter det första året ofta sker i primärvården. ”Dubbel trombocythämning” har visat sig vara förenat med en kraftigt ökad risk för övre gastrointestinal blödning jämfört ”enkel trombocythämning” (168). Vi tar i dessa riktlinjer inte ställning till i vilket kliniskt läge en eventuell eradikering av *H. pylori* kan komma i fråga. Vi vill dessutom rikta uppmärksamhet mot interaktionsrisken mellan klopidogrel och omeperazol/esomeprazol (169), varför lansoprazol eller pantoprazol bör väljas som PPI.

Vidare påpekas i Janusinfo (169) interaktionsrisken mellan -antikoagulantia (NOAK och warfarin) och klaritromycin, varför man vid eradikering av *H. pylori* hos patienter som behandlas med antikoagulantia bör välja en trippelbehandling med andra antibiotika, förslagsvis amoxicillin och metronidazol (ej vid waran) eller tetracyclin enligt ovan.

Projektgrupp

Lars Agreus, 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@stockholmgastrocenter.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)

Chstael@gmail.com

Referenser

1. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, Talley NJ. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*; 2016; 150:1380-92.
2. Staël Von Holstein C, Agréus L, Engstrand L, Johnsson F, Lindberg G, Lööf L, Nordlund A, Nyrén O, Ohlsson B, Sjövall H, Syverssen A, Öberg S. Dyspepsi och reflux - en systematisk översikt. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 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. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*; 2013; 10:134-41.
5. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *Jama*; 2006; 295:1566-76.
6. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, Oakes R, Wilson S, Roalfe A, Bennett C, Forman D. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*; 2006; 19:CD002096.
7. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*; 2006; 18:CD001960.
8. Bernersen B, Johnsen R, Straume B, Burhol PG, Jenssen TG, Stakkevold PA. Towards a true prevalence of peptic ulcer: the Sørreisa gastrointestinal disorder study. *Gut*; 1990; 31:989-92.
9. Aro P, Storskrubb T, Ronkainen J, Bolling-Sternevald E, Engstrand L, Vieth M, Stolte M, Talley NJ, Agréus L. Peptic ulcer disease in a general adult population: the Kalixanda study: a random population-based study. *Am J Epidemiol*; 2006; 163:1025-34.
10. Agréus L, Talley NJ. Dyspepsia: current understanding and management. *Annu Rev Med*; 1998; 49:475-93.
11. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Graffner H, Vieth M, Stolte M, Engstrand L, Talley NJ, Agréus L. 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.

12. Enck P, Azpiroz F, Boeckxstaens G, Elsenbruch S, Feinle-Bisset C, Holtmann G, Lackner JM, Ronkainen J, Schemann M, Stengel A, Tack J, Zipfel S, Talley NJ. Functional dyspepsia. *Nat Rev Dis Primers*; 2017; 3:17081.
13. Petrarca L, Nenna R, Mastrogiorgio G, Florio M, Brighi M, Pontone S. Dyspepsia and celiac disease: Prevalence, diagnostic tools and therapy. *World J Methodol*; 2014; 4:189-96.
14. Meineche-Schmidt V, Jorgensen T. 'Alarm symptoms' in patients with dyspepsia: a three-year prospective study from general practice. *Scand J Gastroenterol*; 2002; 37:999-1007.
15. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*; 2017; 112:988-1013.
16. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri- Shirvani J, Derakhshan MH. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*; 2018; 47:868-76.
17. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, Vieth M, Stolte M, Wreiber K, Engstrand L, Nyhlin H, Bolling-Sternevald E, Talley NJ, Agréus L. 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.
18. Song H, Held M, Sandin S, Rautelin H, Eliasson M, Söderberg S, Hallmans G, Engstrand L, Nyren O, Ye W. 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.
19. Agréus L, Hellström PM, Talley NJ, Wallner B, Forsberg A, Vieth M, Veits L, Björkegren K, Engstrand L, Andreasson A. Towards a healthy stomach? *Helicobacter pylori* prevalence has dramatically decreased over 23 years in adults in a Swedish community. *UEG Journal*; 2016; 4:686-96.
20. Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J, van Uffelen C, Meuwissen SG, van Kamp GJ, Vandenbroucke-Grauls CM. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol*; 1997; 92:1480-2.

21. Kashwa K. Förekomst av antikroppar mot *Helicobacter pylori* hos somaliska invandrare med epigastralgi. Sundsvall, Sweden. ST uppsats i allmänmedicin 2010.
<http://www.glesbygdsmedicin.info/Stockholm2011/Presentationer/HP%20Nacksta%20Khalid.pdf>
22. Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, Bauer M, Appleman MD, Perez PG, Blaser MJ. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med*; 1989; 321:1562-6.
23. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev*; 2006; 19:449-90.
24. Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, Sykes D, Palmer JB. *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.
25. Gisbert JP, Calvet X. Review article: *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*; 2009; 30:8:791-815
26. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet*; 2009; 374:1449-61.
27. Groenen MJ, Kuipers EJ, Hansen BE, Ouwendijk RJ. Incidence of duodenal ulcers and gastric ulcers in a Western population: back to where it started. *Can J Gastroenterol*; 2009; 23:604-8.
28. Frederiksen HJ, Matzen P, Madsen P, Kragelund E, Krag E, Christiansen PM, Bonnevie O. Spontaneous healing of duodenal ulcers. *Scand J Gastroenterol*; 1984; 19:417-21.
29. Ford A, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev*; 2004; 18:CD003840.
30. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, Roncales P, Arruebo M, Arroyo MT, Bujanda L, Garcia-Rodriguez LA, Lanas A. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of *Helicobacter Pylori* Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. *Am J Gastroenterol*; 2015; 110:684-9.
31. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*; 2014; 4:e004587.
32. 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.
33. Statistikdatabas för cancer 2018. Available from:
<http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer>.
 34. McColl K. CON: Endoscopy is not necessary before treating *Helicobacter pylori* in patients with uncomplicated dyspepsia. *Am J Gastroenterol*; 2007; 102:474-6.
 35. Sonnenberg A. Time trends of mortality from gastric cancer in Europe. *Dig Dis Sci*; 2011; 56:1112-8.
 36. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 61. Lyon: IARC, 1994. p. 177-240.
 37. Persson C, Jia Y, Pettersson H, Dillner J, Nyren O, Ye W. H. *pylori* seropositivity before age 40 and subsequent risk of stomach cancer: a glimpse of the true relationship? *PLoS One*; 2011; 6:e17404.
 38. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*; 2015; 64:1353-67.
 39. Li D, Bautista MC, Jiang SF, Daryani P, Brackett M, Armstrong MA, Hung YY, Postlethwaite D, Ladabaum U. Risks and Predictors of Gastric Adenocarcinoma in Patients with Gastric Intestinal Metaplasia and Dysplasia: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*; 2016; 111:1104-13.
 40. Seensalu R, Höög A, Wurm Johansson G, Lindblad M, Nastic D, Ye W. Nationella riktlinjer 2018. Riktlinjer för handläggning och uppföljning av kronisk atrofisk gastrit, intestinal metaplasi och dysplasi i ventrikeln 2018. Available from: http://svenskgastroenterologi.se/wp-content/uploads/2018/05/sgf-riktlinjer-kag_im_d-final-_180405.pdf.
 41. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol*; 2014; 20:5191-204.
 42. Hershko C, Ronson A, Souroujon M, Maschler I, Heyd J, Patz J. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood*; 2006; 107:1673-9.
 43. Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskis L, Malfertheiner P, Di Mario F, Leja M, Mahachai V, Yaron N, van Oijen M, Perez Perez G, Rugge M, Ronkainen J,

- Salaspuro M, Sipponen P, Sugano K, Sung J. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol*; 2012; 47:136-47.
44. Vieth M, Stolte M. Elevated risk for gastric adenocarcinoma can be predicted from histomorphology. *World J Gastroenterol*; 2006; 12:6109-14.
45. 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.
46. Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*; 2018; 22(3):435-445
47. The NICE guidelines. Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease: Investigation and management of dyspepsia, symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease, or both. 2014. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg184>
48. Ulkus/dyspepsi Available from: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=351>.
49. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*; 2007; 102:1808-25.
50. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*; 2017; 66:6-30.
51. 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].
52. Simrén M, Agréus L. Sjukdommar i matstrupe, magsäck och tolvfingertarm. *Läkemedelsboken 2016*. Available at: https://lakemedelsboken.se/kapitel/mage-tarm/sjukdommar_i_matstrupe_magsack_och_tolvfingertarm.html
53. Liu WZ, Xie Y, Cheng H, Lu NH, Hu FL, Zhang WD, Zhou LY, Chen Y,

- Zeng ZR, Wang CW, Xiao SD, Pan GZ, Hu PJ. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Dig Dis*; 2013; 14:211-21.
54. Rubin GP, Meineche-Schmidt V, Roberts AP, Childs SM, de Wit NJ. The Management of *H. pylori* infection - Guidelines from the ESPCG. *Eur J Gen Pract*; 1999; 5:98-104.
 55. Ford AC, Qume M, Moayyedi P, Arents NL, Lassen AT, Logan RF, McColl KE, Myres P, Delaney BC. *Helicobacter pylori* "test and treat" or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology*; 2005; 128:1838-44.
 56. Arents NL, Thijs JC, van Zwet AA, Oudkerk Pool M, Gotz JM, van de Werf GT, Reenders K, Sluiter WJ, Kleibeuker JH. 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.
 57. Duggan AE, Elliott CA, Miller P, Hawkey CJ, Logan RF. 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*; 2009; 29(1):55- 68
 58. Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. *Helicobacter pylori* test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial. *Lancet*; 2000; 356:455-60.
 59. McColl KE, Murray LS, Gillen D, Walker A, Wirz A, Fletcher J, Mowat C, Henry E, Kelman A, Dickson A. 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.
 60. Myres P. Initial management of Dyspepsia- *Helicobacter pylori* "Test and Treat" or Endoscopy for Managing Dyspepsia: An Individual Patient Data Meta-analysis. 2004. (I referens 29)
 61. Delaney BC, Moayyedi P, Ford AC, Forman D. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*; 2005; Issue 4.:Art. No.: CD001961.
 62. 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.
63. Ikenberry SO, Harrison ME, Lichtenstein D, Dominitz JA, Anderson MA, Jagannath SB, Banerjee S, Cash BD, Fanelli RD, Gan SI, Shen B, Van Guilder T, Lee KK, Baron TH. The role of endoscopy in dyspepsia. *Gastrointest Endosc*; 2007; 66:1071-5.
 64. British Columbia Medical Association. Dyspepsia with or without *Helicobacter pylori* infection - Clinical Approach in Adults, .2009.
<http://www.bcguidelines.ca/pdf/dyspepsiahpylori.pdf>,
 65. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Kist M, Koletzko S. *Helicobacter pylori* and gastroduodenal ulcer disease. *Dtsch Arztebl Int*; 2009; 106:801-8.
 66. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, Lam SK, Xiao SD, Tan HJ, Wu CY, Jung HC, Hoang BH, Kachintorn U, Goh KL, Chiba T, Rani AA. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol*; 2009; 24:1587-600.
 67. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock M, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid P, K.L. G, Wong BCY, Krabshuis J, A. LM. *Helicobacter pylori* in developing countries. *J Gastrointestin Liver Dis* 2011 Sep;20(3):299-304.
 68. Bytzer P, Dahlerup JF, Eriksen JR, Jarbol DE, Rosenstock S, Wildt S. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Dan Med Bull*; 2011; 58:C4271.
 69. Loyd RL, McClellan DA. Update on the evaluation and management of functional dyspepsia *American Academy of Family Physicians*; 2011; 83:547-52.
 70. Medical School University of Crete. Development of 13 guidelines in general medicine-dyspepsia. 2014; Available from:
<http://www.greekphcguidelines.gr/en/diseases/dyspepsia/>.
 71. Smith S, Boyle B, Brennan D, Buckley M, Crotty P, Doyle M, Farrell R, Hussey M, Kevans D, Malfertheiner P, Megraud F, Nugent S, O'Connor A, O'Morain C, Weston S, McNamara D. The Irish *Helicobacter pylori* Working Group consensus for the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection in adult patients in Ireland. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 2017; 29:552-9.
 72. Patientlag. Svensk författningssamling SFS 2014:821.



http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patientlag-2014821_sfs-2014-821

73. Sudraba A, Daugule I, Rudzite D, Funka K, Tolmanis I, Engstrand L, Janciauskas D, Jonaitis L, Kiudelis G, Kupcinskas L, Ivanauskas A, Leja M. Performance of routine *Helicobacter pylori* tests in patients with atrophic gastritis. *J Gastrointest Liver Dis*; 2011; 20:349-54.
74. Benejat L, Ducournau A, Lehours P, Megraud F. Real-time PCR for *Helicobacter pylori* diagnosis. The best tools available. *Helicobacter*; 2018; 23:e12512.
75. Hays C, Delerue T, Lamarque D, Burucoa C, Collobert G, Billoet A, Kalach N, Raymond J. Molecular diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsies: Evaluation of the Amplidiag((R)) *H. pylori* + ClariR assay. *Helicobacter*; 2018:e12560.
76. Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska sjukhuset, Stockholm: Från 15 maj 2019 analyseras *Helicobacter pylori* i vävnad med DNA-påvisning. Stockholm: <https://www.karolinska.se/for-varldgivarer/karolinska-universitetslaboratoriet/nyheter-kul/2019/05/ny-metod-for-helicobacter-pylori-vavnad/>
77. Redeen S, Petersson F, Tornkrantz E, Levander H, Mardh E, Borch K. Reliability of Diagnostic Tests for *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterol Res Pract*; 2011; 2011:940650.
78. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, Selladurai A, Gandhi A, Low B, Yaghoobi M, Gurusamy KS. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev*; 2018; 3:Cd012080.
79. Dzierzanowska-Fangrat K, Lehours P, Megraud F, Dzierzanowska D. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*; 2006; 11 Suppl 1:6-13.
80. Talley NJ, Li Z. *Helicobacter pylori*: testing and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*; 2007; 1:71-9.
81. Attumi TA, Graham DY. Follow-up testing after treatment of *Helicobacter pylori* infections: cautions, caveats, and recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2011; 9:373-5.
82. Beckman E, Saracino I, Fiorini G, Clark C, Slepnev V, Patel D, Gomez C, Ponaka R, Elagin V, Vaira D. A Novel Stool PCR Test for *Helicobacter pylori*



- May Predict Clarithromycin Resistance and Eradication of Infection at a High Rate. *J Clin Microbiol*; 2017; 55:2400-5.
83. Iannone A, Giorgio F, Russo F, Riezzo G, Girardi B, Pricci M, Palmer SC, Barone M, Principi M, Strippoli GF, Di Leo A, Ierardi E. New fecal test for non-invasive *Helicobacter pylori* detection: A diagnostic accuracy study. *World J Gastroenterol*; 2018; 24:3021-9.
 84. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*; 2005; 129:1756-80.
 85. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*; 2012; 61:646-64.
 86. Ladabaum U, Chey WD, Scheiman JM, Fendrick AM. Reappraisal of non-invasive management strategies for uninvestigated dyspepsia: a cost-minimization analysis. *Aliment Pharmacol Ther*; 2002; 16:1491-501.
 87. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Dyspepsia management in primary care: a decision analysis of competing strategies. *Gastroenterology*; 2002; 122:1270-85.
 88. Agréus L, Lööf L, Norlund A, Engstrand L. Utredning av dyspepsi i svensk primärvård kan bli effektivare - Hälsoekonomisk analys av två handläggningsstrategier. *Läkartidningen*; 2014; 111:1518-20.
 89. Sipponen P, Varis K, Fraki O, Korri UM, Seppala K, Siurala M. 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.
 90. Hsu PI, Lai KH, Lo GH, Tseng HH, Lo CC, Chen HC, Tsai WL, Jou HS, Peng NJ, Chien CH, Chen JL, Hsu PN. 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.
 91. van Kerkhoven LA, van Rossum LG, van Oijen MG, Tan AC, Laheij RJ, Jansen JB. Upper gastrointestinal endoscopy does not reassure patients with functional dyspepsia. *Endoscopy*; 2006; 38:879-85.
 92. Valle PC, Breckan RK, Kildahl-Andersen O. Do young dyspeptic patients

- consider upper gastro-intestinal endoscopy useful? *Hepatogastroenterology*; 2010; 57:1164-9.
93. Spiegel BM, Gralnek IM, Bolus R, Chang L, Dulai GS, Naliboff B, Mayer EA. Is a negative colonoscopy associated with reassurance or improved health-related quality of life in irritable bowel syndrome? *Gastrointest Endosc*; 2005; 62:892-9.
 94. Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J, Larsen PV, Schaffalitzky de Muckadell O, Bytzer P, Jarbol DE. A Positive Diagnostic Strategy Is Noninferior to a Strategy of Exclusion for Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2013; 26:00096-7.
 95. Aro P, Talley NJ, Johansson SE, Agréus L, Ronkainen J. Anxiety Is Linked to New-Onset Dyspepsia in the Swedish Population: A 10-Year Follow-up Study. *Gastroenterology*; 2015; 148:928-37.
 96. 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.
 97. Feinle-Bisset C, Azpiroz F. Dietary and lifestyle factors in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*; 2013; 10:150-7.
 98. Zelickson MS, Bronder CM, Johnson BL, Camunas JA, Smith DE, Rawlinson D, Von S, Stone HH, Taylor SM. *Helicobacter pylori* is not the predominant etiology for peptic ulcers requiring operation. *Am Surg*; 2011; 77:1054-60.
 99. de Wit NJ, Mendive J, Seifert B, Cardin F, Rubin G. Guidelines on the management of *H.pylori* in primary care: development of an implementation strategy. *Fam Pract*; 2000; 17:S27-32.
 100. Lacy BE, Talley NJ, Locke GR, 3rd, Bouras EP, DiBaise JK, El-Serag HB, Abraham BP, Howden CW, Moayyedi P, Prather C. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*; 2012; 36:3-15.
 101. 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.
 102. Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*; 2009; 137:80-7.

103. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*; 2010; 105:1531-7.
104. Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, Rolston DD, Jain A, Deshpande N, Thota P, Sferra TJ, Hernandez AV. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2012; 10:225-33.
105. Abraham NS. Proton pump inhibitors: potential adverse effects. *Curr Opin Gastroenterol*; 2012; 28:615-20.
106. 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.
107. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, Bazzoli F. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol*; 2017; 32:1295-302.
108. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*; 2017; 152:706-15.
109. Ford AC, Luthra P, Tack J, Boeckxstaens GE, Moayyedi P, Talley NJ. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*; 2015.
110. Talley NJ, Locke GR, Saito YA, Almazar AE, Bouras EP, Howden CW, Lacy BE, DiBaise JK, Prather CM, Abraham BP, El-Serag HB, Moayyedi P, Herrick LM, Szarka LA, Camilleri M, Hamilton FA, Schleck CD, Tilkes KE, Zinsmeister AR. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study. *Gastroenterology*; 2015; 149:340-9.e2.
111. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, Andersen LP, Goossens H, Glupczynski Y. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*; 2013; 62:34-42.
112. Malfertheiner P, Selgrad M. *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol*; 2014; 30:589-95.
113. Doorackers E, Lagergren J, Gajulapuri VK, Callens S, Engstrand L,

- Brusselaers N. Helicobacter pylori eradication in the Swedish population. *Scand J Gastroenterol*; 2017; 52:678-85.
114. Horsburgh CR, Shea KM, Phillips P, Lavalley M. Randomized clinical trials to identify optimal antibiotic treatment duration. *Trials*; 2013; 14:88.
115. Rice LB. The Maxwell Finland Lecture: For the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and clostridium difficile. *Clin Infect Dis*; 2008; 46:491-6.
116. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Ann Intern Med*; 2007; 147:553-62.
117. Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*; 2000; 14:603-9.
118. Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for Helicobacter pylori eradication therapy be improved? *Can J Gastroenterol*; 2003; 17 Suppl B:36b-40b.
119. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI, Tse F, Calvet X, Fallone C, Fischbach L, Oderda G, Bazzoli F, Moayyedi P. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication. *Cochrane Database Syst Rev*; 2013:Cd008337.
120. Bytzer P, Dahlerup J, Eriksen JR, Jarbøl D, Rosenstock S, Wildt S. Helicobacter pylori infektion: Diagnostik og behandling. *Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi*; 2015.
<http://www.dsgh.dk/images/guidelines/pdfversion/Hp%20guideline%20revideret%202015.pdf>
121. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Jr., Klein PD, Alpert LC, Genta RM. Factors influencing the eradication of Helicobacter pylori with triple therapy. *Gastroenterology*; 1992; 102:493-6.
122. Behandlingsrekommendationer för eradikering av Helicobacter pylori i Finland 2017. <https://www.kaypahoito.fi/hoi50093#readmore> . (Finns bara på finska).
123. Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL). 2016. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/infeksjoner/tilstander-og-sykdommer/bakteriesykdommer/helicobacter-pylori/> (kräver inloggning).

124. Casswall T, Arnell H. Uppdaterade riktlinjer för handläggning av barn med *Helicobacter pylori*-infektion. Strategin »testa och behandla« rekommenderas inte för barn. *Läkartidningen*; 2018; 115.
125. Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. *Cochrane Database Syst Rev*; 2016; 4:Cd003840.
126. Munoz N, Sanchez-Delgado J, Baylina M, Puig I, Lopez-Gongora S, Suarez D, Calvet X. Systematic review, meta-analysis, and meta-regression: Successful second-line treatment for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*; 2018:e12488.
127. Watanabe Y, Aoyama N, Shirasaka D, Maekawa S, Kuroda K, Miki I, Kachi M, Fukuda M, Wambura C, Tamura T, Kasuga M. Levofloxacin based triple therapy as a second-line treatment after failure of *Helicobacter pylori* eradication with standard triple therapy. *Dig Liver Dis*; 2003; 35:711-5.
128. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther*; 2006; 23:35-44.
129. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Bermejo F, Castro-Fernandez M, Almela P, Barrio J, Cosme A, Modolell I, Bory F, Fernandez-Bermejo M, Rodrigo L, Ortuno J, Sanchez-Pobre P, Khorrami S, Franco A, Tomas A, Guerra I, Lamas E, Ponce J, Calvet X. Second-line therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate *Helicobacter pylori* infection: time trends in a Spanish Multicenter Study of 1000 patients. *J Clin Gastroenterol*; 2013; 47:130-5.
130. Song M, Ang TL. Second and third line treatment options for *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*; 2014; 20:1517-28.
131. Graham DY, Laine L. The Toronto *Helicobacter pylori* Consensus in Context. *Gastroenterology*; 2016;151(1):9-12.
132. Liou JM, Bair MJ, Chen CC, Lee YC, Chen MJ, Chen CC, Tseng CH, Fang YJ, Lee JY, Yang TH, Luo JC, Wu JY, Chang WH, Chang CC, Chen CY, Chen PY, Shun CT, Hsu WF, Hung HW, Lin JT, Chang CY, Wu MS. Levofloxacin Sequential Therapy vs Levofloxacin Triple Therapy in the Second-Line Treatment of *Helicobacter pylori*: A Randomized Trial. *Am J Gastroenterol*; 2016; 111:381-7.
133. Mah XJ, Gupta V, Loch SN, Ahlenstiel G, Poorten DV. Compounded Levofloxacin Triple Therapy is Safe and Effective for Refractory *Helicobacter*

- pylori. *Int J Pharm Compd*; 2017; 21:330-3.
134. Marin AC, Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. Efficacy and Safety of Quinolone-Containing Rescue Therapies After the Failure of Non-Bismuth Quadruple Treatments for *Helicobacter pylori* Eradication: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*; 2017; 77:765-76.
135. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, Valasek MA. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*; 2016; 43:514-33.
136. Läkemedelsverket. Systemiska och inhalerade kinolon- och fluorokinolonantibiotika – risk för funktionsnedsättande, långvariga och potentiellt irreversibla biverkningar och begränsning av användningen. <https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/forskrivning/DHPC/fluorokinoloner-DHPC-2019-04-08.pdf.pdf>
137. Janusinfo. Risk för aortaaneurysm av kinoloner. 2015. <https://www.janusinfo.se/nyheter/nyheter/2015/riskforaortaaneurysmavkinoloner.5.1a06443215d73a7e2057302f.html>
138. Pasternak B, Inghammar M, Svanstrom H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ*; 2018; 360:k678.
139. Om antibiotika - Kinoloner. Available from: <http://www.janusinfo.se/Behandling/Strama-Stockholm/Vardprogram/Hud-och-mjukdelsinfektioner1/Om-antibiotika/>.
140. Wu DC, Hsu PI, Tseng HH, Tsay FW, Lai KH, Kuo CH, Wang SW, Chen A. *Helicobacter pylori* infection: a randomized, controlled study comparing 2 rescue therapies after failure of standard triple therapies. *Medicine (Baltimore)*; 2011; 90:180-5.
141. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. *Gastroenterology*; 2018; 155; (5):1372-1382
142. Jheng GH, Wu IC, Shih HY, Wu MC, Kuo FC, Hu HM, Liu CJ, Hsu WH, Hu CT, Bair MJ, Kuo CH, Wu DC, Hsu PI. Comparison of Second-Line Quadruple Therapies with or without Bismuth for *Helicobacter pylori* Infection. *Biomed Res Int*; 2015; 2015:163960.

143. (No authors listed). *Helicobacter pylori* and gastric or duodenal ulcer. *Prescrire Int*; 2016; 25:18-23.
144. Lin TF, Hsu PI. Second-line rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection: Where are we now? *World J Gastroenterol*; 2018; 24:4548-53.
145. Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*; 2008; 28:868-77.
146. Choi HS, Park DI, Hwang SJ, Park JS, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI. Double-dose, new-generation proton pump inhibitors do not improve *Helicobacter pylori* eradication rate. *Helicobacter*; 2007; 12:638-42.
147. Brennan DE, Omorogbe J, Hussey M, Tighe D, Holleran G, O'Morain C, Smith SM, McNamara D. Molecular detection of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in stool vs biopsy samples. *World J Gastroenterol*; 2016; 22:9214-21.
148. Choi YJ, Kim N, Lim J, Jo SY, Shin CM, Lee HS, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Lee DH, Jung HC. Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer bleeding. *Helicobacter*; 2012; 17:77-85.
149. Saniee P, Shahreza S, Siavoshi F. Negative Effect of Proton-pump Inhibitors (PPIs) on *Helicobacter pylori* Growth, Morphology, and Urease Test and Recovery after PPI Removal--An In vitro Study. *Helicobacter*; 2016; 21:143-52.
150. Sanchez-Delgado J, Gene E, Suarez D, Garcia-Iglesias P, Brullet E, Gallach M, Feu F, Gisbert JP, Calvet X, Has H. *pylori* prevalence in bleeding peptic ulcer been underestimated? A meta-regression. *Am J Gastroenterol*; 2011; 106:398-405.
151. Harris AW, Misiewicz JJ. Eradication of *Helicobacter pylori*. *Baillieres Clin Gastroenterol*; 1995; 9:583-613.
152. Gisbert MDJ. The Recurrence of *Helicobacter pylori* Infection: Incidence and Variables Influencing It. A Critical Review. *Am J Gastroenterol*; 2005; 100:2083-99.
153. Niv Y. H *pylori* recurrence after successful eradication. *World J Gastroenterol*; 2008; 14:1477-8.
154. Benajah DA, Lahbabi M, Alaoui S, El Rhazi K, El Abkari M, Nejjari C,

- Amarti A, Bennani B, Mahmoud M, Ibrahimi SA. Prevalence of *Helicobacter pylori* and its recurrence after successful eradication in a developing nation (Morocco). *Clin Res Hepatol Gastroenterol*; 2013; 37:519-26.
155. Hu Y, Wan JH, Li XY, Zhu Y, Graham DY, Lu NH. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*; 2017; 46:773-9.
156. eHälsomyndigheten. Data on file. Stockholm: 2015.
157. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, Wreiber K, Nyhlin H, Bolling-Sternevald E, Talley NJ, Engstrand L, Agréus L. Antimicrobial Susceptibility of *Helicobacter pylori* Strains in a Random Adult Swedish Population. *Helicobacter*; 2006; 11:224-30.
158. Jaup BH, Brandberg A, Stenquist B, Norrby A. Antibiotikaresistens hos stammar av *Helicobacter pylori* i göteborg: Bakterierna resistenta mot metronidazol. *Läkartidningen*; 1998; 95:279-81.
159. Jaup BH. *H.pylori*: Standard Triple behandling är fortfarande högeffektiv i ett oselekerat svenskt patientmaterial, tio år efter introduktionen. *Gastrokuriren*; 2010;2:45: PO-77.
160. Mitchell H, Megraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*; 2002; 7 Suppl 1:8-16.
161. Straus WL, Ofman JJ, MacLean C, Morton S, Berger ML, Roth EA, Shekelle P. Do NSAIDs cause dyspepsia? A meta-analysis evaluating alternative dyspepsia definitions. *Am J Gastroenterol*; 2002; 97:1951-8.
162. Hollenz M, Stolte M, Leodolter A, Labenz J. NSAID-associated dyspepsia and ulcers: a prospective cohort study in primary care. *Dig Dis*; 2006; 24:189-94.
163. Rostom A, Dube C, Wells GA, Tugwell P, Welch V, Jolicœur E, McGowan J, Lanas A. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *The Cochrane library*; 2002. Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD002296.
164. 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.
165. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther*; 2005; 21:1411-8.
166. Tang CL, Ye F, Liu W, Pan XL, Qian J, Zhang GX. 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.

167. Johnston N, Bergdahl E, Samnegard A, Kentta L, Holm A, Petursson P, Back M. ST-höjningsinfarkt och dubbel trombocythämning: nya riktlinjer. Europeiska kardiologföreningens rekommendationer kommenteras av Svenska kardiologföreningens arbetsgrupp. *Läkartidningen*; 2018; 115.
168. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, Andersen M, Lassen AT. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*; 2006; 333:726.
169. Janusinfo. Janusmed interaktioner och riskprofil 2018.
<http://www.janusinfo.se/Beslutsstod/Janusmed-interaktioner-och-riskprofil/>
(Kräver login)