

Klinisk vejledning for almen praksis

Dyspepsi og gastroøsofageal reflukssygdom hos voksne – udredning og behandling

Dyspepsi og gastroøsofagealreflukssygdom hos voksne Udredning og behandling

Copyright © Dansk Selskab for Almen Praksis (DSAM), 2021

2. udgave, 1. oplag 2021

ISBN (trykt): 978-87-91244-23-0

ISBN (elektronisk): 978-87-91244-24-7

Arbejdsgruppens medlemmer

Dorte Ejg Jarbøl, professor, praktiserende læge i Kerteminde,
formand for arbejdsgruppen

Peter Fentz Haastrup, FYAM, lektor, ph.d.

Hans Christian Kjeldsen, ph.d., praktiserende læge i Grenå

Jane Møller Hansen, overlæge, ph.d., Afdeling for Medicinske Mavetarmsygdomme,
Odense Universitetshospital

Sekretariatsbistand

Annette Gehrs, webmedarbejder

Sanne Bernard, sekretær

Anette Sonne Nielsen, chefkonsulent

Forlagsredaktion

Birgitte Dansgaard, Komiteen for Sundhedsoplysning

Grafisk tilrettelæggelse

Jannerup Grafisk a/s

Illustrationer

Jannerup Grafisk a/s

Trykkeri

Jannerup Grafisk a/s

Denne vejledning kan bestilles hos:

Månedsskrift for almen praksis (MPL), mpl@mpl.dk

En elektronisk udgave kan hentes på DSAM's hjemmeside, www.dsam.dk

Forord

Målgruppen for denne vejledning er læger og øvrigt personale, der er involveret i diagnostik, udredning, behandling og opfølgning af voksne (≥ 18 år) med dyspepsi og gastroøsofageal reflux. Vejledningen fokuserer på den del af udredning, behandling og opfølgning, der iværksættes og håndteres i almen praksis. Undersøgelser og behandlinger, der varetages i sekundærsektoren, beskrives kun kort.

Vejledningen er bygget op om klinisk relevante spørgsmål, der bl.a. stammer fra arbejdsgruppens undervisning af praktiserende læger. Svarene bygger på eksisterende viden fra originallitteratur samt publicerede nationale og internationale guidelines, der er gennemgået af arbejdsgruppen ud fra en almenmedicinsk synsvinkel. Arbejdsgruppen består af klinisk arbejdende læger med flere års forskningserfaring inden for emnet.

Formålet med denne DSAM-vejledning er at præsentere denne viden, så den let kan benyttes i en travl hverdag i almen praksis. Det har således været hensigten at gøre vejledningen så overskuelig og anvendelsesorienteret som muligt.

Vejledningen foreligger nu i en opdateret 2. udgave (april 2021).

Vi håber, at vejledningen må blive et redskab til en systematisk prioritering af undersøgelse, behandling og opfølgning ud fra behandlingseffekt, omkostninger og risikovurderinger, og at dette kan ske i samråd mellem praktiserende læge og patient.

Generelt om DSAM's kliniske vejledninger

De faglige vejledninger fra DSAM behandler udvalgte aspekter af forebyggelse, diagnostik, behandling, pleje og rehabilitering for specifikke patientgrupper, hvor der er fundet særlig anledning til at afdække evidensen, i forhold til om en behandling er gavnlig, skadelig eller måske bare utilstrækkeligt undersøgt.

DSAM's kliniske vejledninger er det almenmedicinske fags bedste bud på systematisk udarbejdede faglige anbefalinger, der kan bruges til at understøtte de sundhedsfaglige skøn, som udøves af læger og andet sundhedspersonale i almen praksis. Vejledningerne indeholder faglige vurderinger og anbefalinger udarbejdet på baggrund af såvel evidens som erfaringer med god klinisk praksis. De er ment som inspiration til det daglige virke – ikke som påbud eller forpligtende krav. Sprogligt er dette understreget med brug af ordet kan, fremfor skal eller bør.

Det stigende antal faglige guidelines fra forskellige kilder gør, at det i mange situationer kan være flertydigt, hvad der repræsenterer god praksis. En del patienter har flere sygdomme, og ofte bliver opgaven for lægen at prioritere, hvilke elementer af evidens, faglige guidelines og medicinsk behandling der er relevante at inddrage for den enkelte. Det sker på baggrund af kendskab til patienten og med inddragelse af dennes situation, ønsker og præferencer. Der kan derfor forventes en betydelig variation i, hvad der i den konkrete situation kan opfattes som bedst mulige behandling for den enkelte patient.

Yderligere information om DSAM's kliniske vejledninger findes på www.dsam.dk.

Indhold

Forord	3
Generelt om DSAM's kliniske vejledninger	5
Evidensniveauer og anbefalingernes styrke	8
Patienter med symptomer på dyspepsi	10
Hvad er dyspepsi?	10
Hvordan skelnes mellem dyspepsi og gastroøsofageal refluks?	10
Dyspepsi i tal	10
Hvad kan årsagerne til dyspepsi være?	11
Myter og fakta om dyspepsi	12
Udrednings- og behandlingsstrategier for patienter med dyspepsi	13
Hvem skal henvises til gastroskopi?	13
Patienten er tidligere gastroskoperet. Hvornår skal gastroskopian gentages?	14
Hvordan udreder og behandler vi patienter med symptomer på dyspepsi i almen praksis?	14
Har symptomatisk (empirisk) behandling med syrehæmmende medicin en plads i udredningen af patienter med dyspepsi?	16
Ved behandling med syrehæmmende medicin – hvilken medicin skal jeg vælge?	17
Hvilke andre overvejelser kan man gøre sig forud for valg af udrednings- og behandlingsstrategi?	17
Hvilken betydning har patientens alder?	18
<i>Helicobacter pylori</i>-diagnostik og -behandling	20
Hvordan undersøges for infektion med <i>Helicobacter pylori</i> ?	20
Hvordan behandles for infektion med <i>Helicobacter pylori</i> ?	21

Ulcerogen medicin – symptomer, forebyggelse, udredning og behandling	23
Hvad gør jeg, hvis patienten får dyspepsi under behandling med ulcerogen medicin (ASA/NSAID)?	23
Hvordan forebygges ASA-/NSAID-relaterede ulcuskomplikationer?	23
Gastroøsofageal refluks	25
Hvordan udreder vi patienter med symptomer på gastroøsofageal refluks?	25
Hvordan behandler vi patienter med symptomer på gastroøsofageal refluks?	26
Håndtering af patienten med funktionel dyspepsi	28
Hvad er funktionel dyspepsi?	28
Hvordan skal patienter med funktionel dyspepsi behandles?	29
Hvad ved vi om effekten af farmakologisk behandling af funktionel dyspepsi?	30
Hvad ved vi om effekten af non-farmakologisk behandling af funktionel dyspepsi?	30
Langtidsbrug af syrepumpebehandling (PPI)	31
Til hvilke patienter er langtidsbrug af PPI indiceret?	31
Til hvilke patienter er langtidsbrug af PPI ikke indiceret?	31
Hvilke bivirkninger er forbundet med PPI-behandling?	32
Er det muligt at seponere eller reducere syrehæmmende behandling?	33
Opfølgning af patienten i PPI-behandling – skal behandlingen fortsætte eller ophøre?	34
Hvad kan en årsstatus for patienter i langtidsbehandling med PPI indeholde?	35
Nøglebudskaber og quick-guide	36
Hvem skal henvises til gastroskopi?	36
Hvordan udreder og behandler vi patienter med dyspepsi?	36
Hvordan udreder og behandler vi patienter med symptomer på gastroøsofageal refluks?	37
Hvornår er langtidsbrug af PPI indiceret?	37
Hvilke kendte risikofaktorer er der for ulcuskomplikation?	38
Hvornår er langtidsbrug af PPI ikke indiceret?	38
Hvordan kan en årsstatus ved langtidsbehandling med PPI se ud?	38
Referencer	39

Evidensniveauer og anbefalingernes styrke

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingernes styrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Nærmere beskrivelse kan findes på www.gradeworkinggroup.org.

Grade type	Definition
Anbefalingens styrke	↑↑ = Stærk anbefaling for. De samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne. Gælder for de fleste patienter i de fleste situationer.
	↑ = Svag/betinget anbefaling for. Fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens kan ikke udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Effekten afhænger af omstændigheder eller patientpræferencer.
	↓ = Svag/betinget anbefaling imod. Ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Denne anbefaling anvendes også, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.
	↓↓ = Stærk anbefaling imod. Evidens af høj kvalitet viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Denne anbefaling anvendes også, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.
	√ = God praksis. God praksis bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje, og anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen.

Grade type	Definition
Evidensens kvalitet	<p>++++ = Høj kvalitet.</p> <p>Evidens med lille risiko for bias, som randomiserede forsøg af høj kvalitet, der viser konsistente resultater, der direkte kan appliceres på anbefalingen. Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.</p>
	<p>+++ = Moderat kvalitet.</p> <p>Evidens baseret på studier med risiko for bias, inkonsistens eller indirekte evidens. Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.</p>
	<p>++ = Lav kvalitet.</p> <p>Evidens baseret på case-kontrol-undersøgelser og kasuistikker.</p> <p>Der er begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.</p>
	<p>+ = Meget lav kvalitet.</p> <p>Der foreligger ikke relevant evidens, men udelukkende erfaringsbaseret viden. Der er ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.</p>

Patienter med symptomer på dyspepsi

Hvad er dyspepsi?

Dyspepsi omfatter en gruppe af symptomer, som antages at stamme fra den øvre mave-tarm-kanal. Kardinalsymptomet er smerter eller ubehag i epigastriet. Andre symptomer som tidlig mæthed, halsbrand, kvalme, opkastning, oppustethed og alment ubehag optræder ofte samtidigt.

Hvordan skelnes mellem dyspepsi og gastroøsofageal refluks?

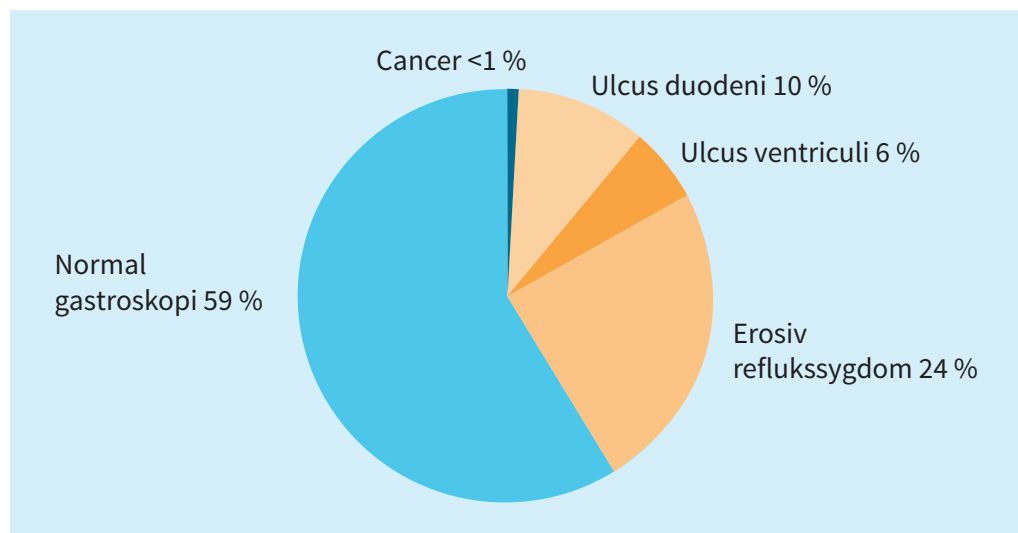
Ved gastroøsofageal refluks er halsbrand og/eller sure opstød dominerende. I praksis ses symptomerne ofte sammen. I denne vejledning beskrives udredning og behandling af patienter med dominerende halsbrand og/eller sure opstød i et særskilt afsnit om refluksymptomer.

Dyspepsi i tal

Nøgletal	
Prævalens af dyspeptiske symptomer i befolkningen	25-40 %
Antal patienter, der årligt indløser recept på protonpumpehæmmere (2019)	610.755
Årlige omkostninger i form af regionalt tilskud til protonpumpehæmmere (2019)	74.189.000 kr.
Andel af salget af protonpumpehæmmere i primærsektor, der sker på baggrund af recept (2019) ¹ .	97 %
Prævalens af <i>Helicobacter pylori</i> -infektion blandt dyspepsipatienter	20-25 %

Hvad kan årsagerne til dyspepsi være?

Dyspepsi kan være tegn på en organisk sygdom eller en funktionel lidelse. De hyppigste organiske årsager – ulcussygdom, erosiv refluxsygdom og cancer – er i mindre end halvdelen af tilfældene årsag til symptomerne². I over halvdelen af tilfældene kan en gastroskopi således ikke afdække årsagen til patientens symptomer.



Figur 1. Gastropiske diagnoser hos 612 uselekterede patienter med dyspepsi i almen praksis².

Det skal bemærkes, at datamaterialet bag figuren er fra 1990'erne. Der findes ikke nyere opgørelser baseret på almen praksis' population. Blandt patienterne med normal gastroskopi vil der være nogle med non-erosiv refluxsygdom eller endoskopi-negativ refluxsygdom, mens resten vil have funktionel dyspepsi.

Andre årsager/differentialdiagnoser til dyspepsisymptomer

- Medicinbivirkning, særligt ved NSAID og acetylsalicylsyre (ASA)
- Galdevejslidelser
- Pancreassygdom
- Colon irritabile
- Obstipation
- Laktoseintolerans
- Cøliaki
- Diabetisk gastroparese
- Myxødem
- Kardielle lidelser.

Ved akut opståede smerter i epigastriet bør anden ætiologi altid overvejes. Det kan eksempelvis være vanskeligt at skelne akutte brystmerter fra epigastrielle smerter.

Myter og fakta om dyspepsi

Myte	Gastritis gør ondt i maven.
Fakta	Gastritis er en histologisk diagnose, og der er ingen sammenhæng mellem det endoskopiske fund gastritis, det histologiske billede og patientens symptomer.
Myte	Ømhed i epigastriet er tegn på mavesår.
Fakta	Diagnosen mavesår kan kun stilles ved gastroskopi, hverken ved klinisk undersøgelse eller ved selv den bedste anamneseoptagelse. Ømhed i epigastriet er et uspecifikt symptom uden diagnostisk værdi.
Myte	Effekt af syrehæmmende medicin bekræfter en mistanke om mavesår.
Fakta	Dyspepsipatienten, der oplever effekt af syrehæmmende medicin, har med størst sandsynlighed funktionel dyspepsi eller gastroøsofageal refluks.
Myte	Mavesår kommer af stress, rygning eller for meget alkohol.
Fakta	Kun stresspåvirkninger, som de opleves ved naturkatastrofer, krig eller under indlæggelse på intensivafsnit, kan give mavesår. Rygning øger recidivtendensen ved <i>Helicobacter pylori</i> -associerede ulcera. Derimod giver alkohol ikke mavesår.
Myte	Hiatushernie kræver syrehæmmende behandling eller operation.
Fakta	Hiatushernie og cardiainsufficiens er hyppige fund ved gastroskopi og er oftest betydningsløse og kræver dermed ikke i sig selv behandling. Begge tilstande er hyppige ved refluks sygdom, men kan også findes hos symptomfrie personer. Behandlingsvalg skal baseres på patientens symptomer.

Udrednings- og behandlingsstrategier for patienter med dyspepsi

Hvem skal henvises til gastroskopi?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	Anbefaling
↑↑	++	Patienter > 45 år med debut – eller væsentlig ændring af kendte dyspepsisymptomer.
↑↑	+++	Patienter med <i>faresignaler</i> *.
↑↑	++	Patienter med dyspepsi og ASA-/NSAID-behov, hvor seponering ikke er mulig.
↑	+	Patienter over 45 år med fortsat dyspepsi efter seponering af ASA/NSAID.
√	+	Gastroskopi kan overvejes ved patienter med langvarige symptomer uden effekt af primærbehandling.

* Faresignaler (Sundhedsstyrelsen 2016):

- Synkesmerter/synkebesvær af over to ugers varighed
- Vedvarende opkastninger uden anden forklaring
- Gastrointestinal blødning eller blødningsanæmi
- Betydende uforklarligt væggtab
- Abdominal udfyldning**
- Nyopstået og vedvarende dyspepsi hos personer > 45 år.

** ved abdominal udfyldning som eneste faresignal vil billeddiagnostik ofte være mere relevant end gastroskopi.

Der er enighed om, at et eller flere faresignaler bør foranledige til videre udredning². Faresignalerne er anvendt som kriterier for henvisning under Sundhedsstyrelsens pakkeforløb for kræft i øsofagus, cardia og ventrikel³.

Da cancersygdom i øvre mave-tarm-kanal er sjælden, er den positive prædiktive værdi af faresignalerne lav⁴. Flere studier har vist, at risikoen for malign sygdom blandt patienter med ukompliceret dyspepsi uden faresignaler er lille^{5,6,7,8}. Det diagnostiske udbytte af skopien er størst, når patienten undersøges på et tidspunkt, hvor der er symptomer, og patienten ikke er i behandling med syrehæmmende medicin (PPI).

Patienten er tidligere gastroskoperet. Hvornår skal gastroskopi gentages?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	Anbefaling
↑	++	Patienter, der udvikler faresignaler eller har symptomer og fortsat behov for ASA-/NSAID-behandling anbefales re-gastroskopi. For øvrige patienter er udbyttet lavt.

Undersøgelser peger på, at gastroskopi kan give en tryghed for såvel læge som patient. Gastroskopi er imidlertid ikke omkostningseffektiv som primær udredningsstrategi for patienter med dyspepsi^{9,10}. Det er således hverken økonomisk eller praktisk muligt at gastroskopere alle patienter med dyspepsi i almen praksis. Patienter med dyspepsi og ASA-/NSAID-behov, hvor seponering ikke er mulig, anbefales gastroskopi. Det har betydning for vejledning i forhold til forebyggende behandling. Påvisning af ulcus vil skærpe indikationen for fortsat PPI-behandling efter ulcus-heling og har betydning for rådgivning om ulcerogen medicin.

Hvordan udreder og behandler vi patienter med symptomer på dyspepsi i almen praksis?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	Anbefaling
↑↑	++	Patienter < 45 år med debut af symptomer og uden faresignale for <i>Helicobacter pylori</i> -infektion med en Urea-breath-test ("pusteprobe") eller fæces-antigentest.
↑↑	+++	Ved positiv <i>Helicobacter pylori</i> -test behandles med eradikationskur.
↑↑	+++	Ved negativ <i>Helicobacter pylori</i> -test og ingen brug af ASA/NSAID er sandsynligheden for funktionel dyspepsi størst. Overvej ikke-medikamentelle behandlingstilbud.

Rationale for udredningsstrategi

Patienter uden faresignaler kan udredes med en noninvasiv *Helicobacter pylori*-test og behandles med eradikationskur ved positiv test. Rationalet for *Helicobacter pylori*-test-and-treat-strategien er at identificere de patienter, der kan have *Helicobacter pylori*-positiv ulcussygdom som årsag til dyspepsisyntomer. Studier fra 1990'erne har vist, at 40-55 % af patienter med dyspepsi og positiv *Helicobacter pylori*-test har underliggende ulcussygdom^{11,12}. Disse patienter profiterer af behandlingen, idet eradikationsbehandling af inficerede ulcuspatienter fremmer opheleling af mavesåret og forebygger recidiv¹³.

En ulempe ved *Helicobacter pylori*-test-and-treat-strategien er, at *Helicobacter pylori*-positive patienter uden ulcussygdom kun vil have en beskedent symptomatisk effekt af *Helicobacter pylori*-eradikation¹⁴. Modsat vil en negativ test kunne bruges som et pædagogisk redskab til at forklare, at sandsynligheden for ulcussygdom er lav, så længe der ikke er brug af ulcerogen medicin. Dermed er der ikke indikation for yderligere undersøgelser eller vedvarende farmakologisk behandling.

Sammenlignet med gastroskopi som primær strategi til patienter uden faresignaler er *Helicobacter pylori*-test-and-treat-strategien fundet omkostningseffektiv og sikker^{10,11,13}. Få studier har sammenlignet *Helicobacter pylori*-test-and-treat-strategien med empirisk syrehæmmende behandling. Et dansk studie fandt, at strategier baseret på test for og behandling af *Helicobacter pylori* var omkostningseffektive^{15,16}, hvorimod et engelsk studie fandt de to strategier ligeværdige¹⁷, hvilket afspejles i de engelske guidelines (www.nice.org.uk). Økonomiske modeller peger på, at ved lav prævalens af *Helicobacter pylori* vil syrehæmmende behandling være mere omkostningseffektivt, specielt ved yngre patienter¹¹. Ved vedvarende faldende prævalens af *Helicobacter pylori* må anbefalingerne om valg af strategi derfor revurderes.

Har symptomatisk (empirisk) behandling med syrehæmmende medicin en plads i udredningen af patienter med dyspepsi?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	Anbefaling
↑↑	+	Syrehæmmende medicin anbefales <i>ikke</i> som "prøvebehandling" til patienter med dyspepsi uden overvejende reflux-symptomer*.
↑	++	Ved negativ <i>Helicobacter pylori</i> -test og reflux-symptomer kan symptomatisk behandling med PPI forsøges i 2-4 uger. Ved effekt følges en nedtrappingsstrategi til lavest mulige dosis, der kan kontrollere patientens symptomer. Ved manglende effekt seponeres behandlingen.

* En kort behandling med syrehæmmende medicin anvendes ofte som et diagnostisk redskab, forstået på den måde, at hvis patienten oplever effekt af behandlingen, vil det støtte ideen om, at patientens symptomer er syrerelaterede og dermed danne baggrund for fortsat eller gentagen behandling med PPI.

Sådan en "PPI-test" er dog ikke i stand til hverken at diagnosticere eller udelukke årsager til symptomer fra øvre mave-tarm-kanal. Et positivt respons på behandlingsforsøget er ikke ensbetydende med, at symptomerne skyldes gastroøsofageal reflux, men kan være et udtryk for placeboeffekt, naturligt fluktuerende symptombillede (som ofte ses ved funktionel dyspepsi) eller for anden underliggende årsag til symptomerne (f.eks. mavesår). Ved at benytte en prøvebehandling med PPI er der pga. rebound-fænomenet risiko for, at patienter fastholdes i et behov for vedvarende PPI-behandling, selvom der ikke er noget reelt behov for syrehæmning.

Ved behandling med syrehæmmende medicin – hvilken medicin skal jeg vælge?

Protonpump hæmmere (PPI) omfatter de mest effektive syrehæmmende præparater, der virker ved at binde sig irreversibelt til parietalcellernes syrepumper og derved hæmme det sidste led i syresekretionsprocessen. Der findes forskellige typer PPI, der er ligeværdige og kan vælges efter pris under hensyntagen til flg. ækvipotente doser:

	Symptomstyret behandling p.n.-dosis	Vedligeholdelsesbehandling eller forebyggelse af NSAID-induceret ulcus	Opheling	Eradikationsbehandling (sammen med antibiotika)
Omeprazol	10-20 mg	10/20 mg*	20 mg	20 mg x 2
Lansoprazol	15-30 mg	15 mg	30 mg	30 mg x 2
Esomeprazol	10-20 mg	10 mg	20 mg	20 mg x 2
Pantoprazol	20-40 mg	20 mg	40 mg	40 mg x 2
Rabeprazol	10-20 mg	10 mg	20 mg	20 mg x 2

* Ved forebyggelse af NSAID-induceret ulcus anbefales 20 mg.

Ved normal eller dobbelt dosis PPI hæmmes henholdsvis 66 % og 80 % af syrepumperne i ventriklen¹⁸. Utilstrækkelig symptomatisk effekt bør således føre til, at indikationen genovervejes. Yderligere øgning af dosis eller præparatskift inden for gruppen vil sjældent være relevant.

Hvilke andre overvejelser kan man gøre sig forud for valg af udrednings- og behandlingsstrategi?

Nogle patienter med dyspepsi har selv forsøgt behandling med håndkøbsmedicin og har gjort sig erfaringer med dette. En del patienter har tidligere været undersøgt med gastroskopi, og det er her væsentligt at tage udgangspunkt i resultatet af gastroskopian. Revision af medicinlisten inkl. håndkøbsmedicin skal altid indgå i den primære kontakt. NSAID og acetylsalicylsyre seponeres om muligt. Ved behov for behandling med ulcerogen behandling opretholdes denne i lavest mulig dosis og suppleres evt. med syrepump hæmmere (PPI). Se også afsnit om ulcerogen medicin.

En vigtig faktor for at opnå et godt resultat er at inddrage patientens forventninger til behandlingen og undersøge, hvad der har fået patienten til at søge læge. Flere studier har peget på underliggende bekymring for alvorlig sygdom som en af hovedårsagerne til at søge læge¹⁹. Andre undersøgelser har vist sammenhæng mellem lægekontakt og symptomernes sværhedsgrad eller varighed, sygdom blandt familie eller venner, lavere social klasse, angst og højere alder²⁰.

Håndkøbsmedicin

Syreneutraliserende antacida hæver hurtigt pH-værdien i spiserør og mavesæk, men effekten er kortvarig. Alginater danner et viskøst syre neutralt skumlag på ventrikelindholdet og virker derved tillige som en mekanisk barriere mod tilbageløb af ventrikelindhold til spiserøret. Effekten af antacida og alginater er utilstrækkelig til at indgå i behandling og forebyggelse af ulcussygdom og refluxsophagitis, men de kan være velegnede til symptomlindring hos patienter med lette refluks symptomer som monoterapi ved lette og forbigående symptomer samt som supplement til PPI eller til reboundsymptomer under udtræning af PPI.

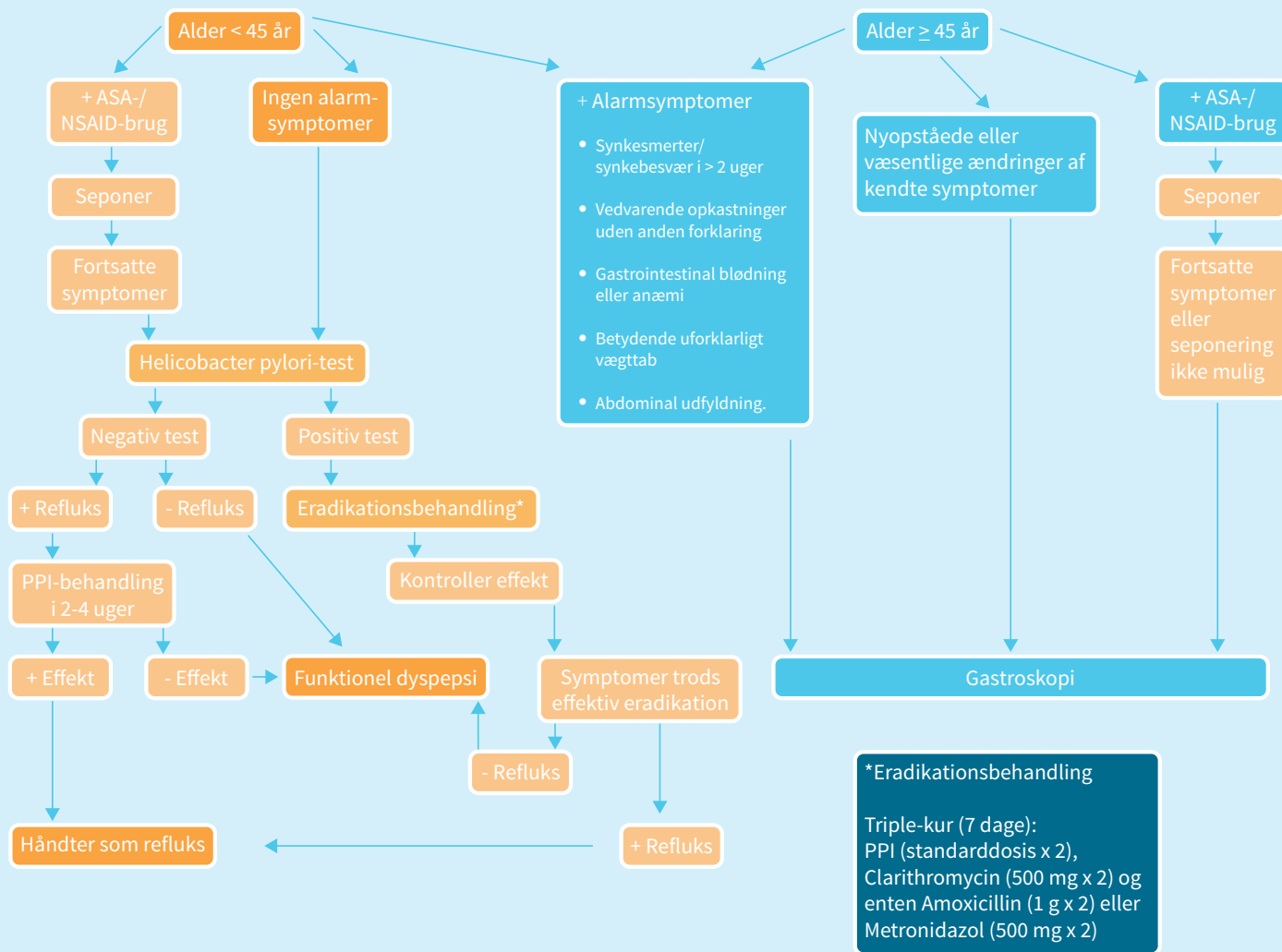
Der kan være nedsat renal udskillelse af de syreneutraliserende indholdsstoffer hos patienter med nedsat nyrefunktion, og magnesiumholdige antacida er således kontraindicerede hos patienter med GFR < 30 ml/min. pga. risiko for magnesiumforgiftning. Aluminiumholdige alginater kan medføre forhøjet s-aluminium hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Calciumholdige antacida kan nedsætte absorptionen af fluorochinoloner, jern, tetracykliner, estramustin og levothyroxin. Aluminiumholdige alginater kan nedsætte absorptionen af digoxin, gabapentin, sotalol og clozapin. Der bør derfor være et tidsinterval på minimum 2 timer mellem indtag af calcium- eller aluminiumholdige præparater og ovenstående lægemidler.

Hvilken betydning har patientens alder?

Alder er traditionelt brugt til at identificere patienter med øget risiko for cancersygdom. Nogle guidelines anbefaler, at dyspepsipatienter over 45-50 år henvises til gastroskopi, bl.a. med det formål at diagnosticere øvre gastrointestinal cancersygdom^{21,22}. De amerikanske/canadiske guidelines har dog sat aldersgrænsen til 60 år²³. Dette begrundes med, at prævalensen af gastrointestinal cancer blandt yngre patienter er yderst lav. I Sundhedsstyrelsens pakkeforløb for kræft i spiserør, mavesæk og mavemund er der opnået konsensus om at anbefale henvisning af patienter over 45 år med nyopståede og vedvarende dyspepsi- eller refluks symptomer til gastroskopi⁴.

Flowchart over udredning af patienter med dyspepsi



Helicobacter pylori-diagnostik og -behandling

Hvordan undersøges for infektion med *Helicobacter pylori*?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	Anbefaling
↑↑	++	Valg af test: Urea-breath-test eller fæces-antigentest er ligeværdige (høj sensitivitet/specificitet: 90-95 %).
↑↑	++	Forholdsregler forud for testen ²³ PPI pauseres optimalt i 14 dage, men som minimum i 7 dage før test. Ingen systemisk antibiotika 4 uger før test. Kontrol af Hp-eradikation tidligst 4 uger efter afsluttet eradikationsbehandling.

Helicobacter pylori-test indgår i Hp-test-and-treat-strategien som beskrevet ovenfor. Herudover er følgende faktorer vist at være relateret til øget risiko for *Helicobacter pylori*-infektion: Etnisk baggrund fra område med høj *Helicobacter pylori*-prævalens, lav uddannelse, lav socio-økonomisk baggrund, høj alder. Disse patientgrupper bør derfor også testes ved forekomst af dyspepsi.

Den europæiske guideline²³ anbefaler, at 1. grads slægtninge til patienter med ventrikelcancer testes for *Helicobacter pylori* pga. en øget risiko for sygdommen hos børn og søskende. Den øgede risiko synes primært medieret af *Helicobacter pylori*-infektion.

Herudover ser der ikke ud til at være effekt af at screene og behandle asymptomatiske personer for *Helicobacter pylori*-infektion²⁴.

Den praktiske håndtering af *Helicobacter pylori*-test vil variere mellem de geografiske områder. Vi anbefaler at orientere sig lokalt. Urea-breath-test og fæces-antigentest anses for ligeværdige.

Hvordan behandles for infektion med *Helicobacter pylori*?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	Anbefaling
↑↑	++++	Behandlingsregime ²⁶ Førstevalgsbehandling: triple-kur i 7 dage med: <ul style="list-style-type: none"> • Clarithromycin (500 mg x 2) kombineret med: • Amoxicillin (1 g x 2) eller Metronidazol (500 mg x 2) og PPI (standarddosis x 2).
↑↑	++++	Andenvalgsbehandling eller ved behandlingssvigt: 4-stof-kur i 14 dage med: <ul style="list-style-type: none"> • Bismuthsubsalicylat* (125 mg x 4) • Tetracyclin (250-500 mg x 4) • Metronidazol (250 mg x 4) • PPI (standarddosis x 2).
↑↑	++++	Hvis ny triple-kur vælges efter behandlingssvigt, anbefales 14 dages behandling med: <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillin (1 g x 2) eller Tetracyclin (500 mg x 2) i kombination med • Metronidazol (500 mg x 2) og • PPI (standarddosis x 2).
↑↑	+	Kontrol efter eradikationsbehandling: Eradikationsraten er ca. 80 %, så for at sikre en vellykket eradikation bør <i>Helicobacter pylori</i> -test tilbydes alle patienter, der har fået en eradikationskur.
↑↑	++++	Hos alle patienter, hvor recidiv vil være forbundet med høj risiko, primært patienter med ulcuskomplikation, er kontrol af behandlingseffekt essentiel.
↑↑	++	Testen foretages tidligst 4 uger efter afsluttet behandling, da der ellers vil være forhøjet risiko for falsk negativ test.

*Bismuthsubsalicylat skal fremstilles magistrelt. Via FMK laves magistrel recept, Rp. Tbl. Bismuthsubsalicylat 125 mg, No. 56 stk., Ds. 125 mg x 4 dgl. i 14 dage. Mange sygehusambulatorier udleverer bismuth på denne indikation.

Patient-compliance er vigtig for at opnå en høj *Helicobacter pylori*-eradikationsrate. Bivirkninger er en væsentlig årsag til svigtende compliance. Det er vigtigt på forhånd at informere patienten om hyppige bivirkninger ved eradikationskuren: diarré, smagsforstyrrelser, kvalme og hovedpine. Metronidazol har en antabuslignende effekt.

Ulcerogen medicin – symptomer, forebyggelse, udredning og behandling

Hvad gør jeg, hvis patienten får dyspepsi under behandling med ulcerogen medicin (ASA/NSAID)?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	Anbefaling
√	+	Genovervej indikation for ASA/NSAID. Seponer eller reducer dosis, hvis muligt, og revurder symptomerne.
↑↑	++	Ved fortsat dyspepsi <i>efter seponering</i> , brug udredningsstrategi for dyspepsi.
↑↑	++	Ved fortsat dyspepsi og <i>samtidig indikation for ulcerogen medicin</i> anbefales gastroskopi mhp. udelukkelse af ulcus. Det har betydning for vejledning i forhold til forebyggende behandling. Påvisning af ulcus vil skærpe indikationen for fortsat PPI-behandling efter ulcus-heling og har betydning for rådgivning om ulcerogen medicin.

Hvordan forebygges ASA-/NSAID-relaterede ulcuskomplikationer?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	Anbefaling
√	+	Vurder, om ASA-/NSAID-behandlingen kan undlades eller seponeres.
↑↑	++	Ved behov for ASA/NSAID, anvend lavest mulig dosis.
√	+	Forud for ordination af ASA/NSAID vurderes patientens risiko for ulcuskomplikation og dermed behov for samtidig ulcusprofylakse.
√	+	For patienter med høj risiko for ulcuskomplikation frarådes NSAID.
↑↑	++++	Patienter med risikofaktorer for ulcuskomplikation bør ved start af ASA/NSAID have ulcusprofylakse i form af syrepumpehæmmer.

Patienter med øget risiko for ASA-/NSAID-relaterede ulcuskomplikationer ^{25,26}

Høj risiko

- 1: Tidligere ulcuskomplikation (perforation eller blødning)
- 2: Flere end 2 risikofaktorer (som anført nedenfor)

Moderat risiko (1 eller 2 af følgende risikofaktorer)

- 1: Alder > 65 år (risiko øges med stigende alder)
- 2: Højdosering NSAID, defineret som mere end 1 DDD (f.eks. > 1200 mg ibuprofen/døgn, > 500 mg naproxen/døgn osv.)
- 3: Tidligere ukompliceret ulcus
- 4: Samtidig behandling med antikoagulationsbehandling eller pladehæmmerbehandling, systemisk steroid, SSRI-behandling
- 5: Comorbiditet: f.eks. diabetes, hjerte-kar-sygdom, svær arthritis rheumatoides.

Risikoen for ulcus/ulcuskomplikation øges med en relativ risiko på ca. 4 ved ASA-/NSAID-behandling. Lavdosering ASA alene øger risikoen med en relativ risiko på 2-3. Op til 75 % af patienter indlagt med ulcusblødning har anvendt ASA/NSAID i perioden op til indlæggelsen. Der er årligt knap 2000 indlæggelser for ulcusblødning i Danmark²⁷. Risikoen for ASA-/NSAID-relateret ulcuskomplikation afhænger af antal og type af risikofaktorer, som anført i tabellen ovenfor.

Der er udviklet modeller, der kan beregne den enkelte patients årlige risiko på baggrund af de individuelle risikofaktorer²⁸. Der foregår i øjeblikket udviklingsarbejde af risikomodeler, der kan implementeres i den kliniske hverdag.

Ulcusprofylakse med PPI i standarddosering reducerer risikoen for ASA-/NSAID-relateret ulcuskomplikation med 50-60 %²⁹.

Til patienter med indikation for trombocythæmning er ASA førstevalg, og det anbefales kun at skifte til clopidogrel, hvis ASA ikke tåles³⁰. Der synes ikke at være lavere blødningsrisiko ved behandling med clopidogrel fremfor ASA^{31,32,33}. Ved gastrointestinale bivirkninger eller forhøjet risiko for gastrointestinal blødning anbefales det at supplere velindiceret ASA-behandling med PPI fremfor at skifte til clopidogrel.

Gastroøsofageal reflux

Hvordan udreder vi patienter med symptomer på gastroøsofageal reflux? ^{34,35}

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	Anbefaling
↑↑	+++	Patienter med dysfagi (synkebesvær/synkesmerter) skal gastroskoperes.
↑↑	++	En formodet refluxdiagnose kan stilles på baggrund af typiske symptomer (dominerende halsbrand og/eller sure opstød). Empirisk behandling med PPI anbefales.
↑↑	++	Gastroskopi kan overvejes til patienter med formodet refluxsygdom, som ikke responderer tilfredsstillende på behandling.
↑↑	+++	Gentagelse af endoskopi er ikke indiceret, medmindre der er tilkommet nye symptomer, eller hvis patienten er diagnosticeret med Barretts øsofagus.
↑↑	++	Øsofagus-pH-måling kan overvejes efter gastroskopi til patienter med formodet refluxsygdom, der ikke responderer på syrepumpebehandling, samt til patienter som ønskes vurderet mhp. operation.

Symptomer på refluxsygdom (halsbrand og sure opstød) er hyppigt forekommende. Mellem 10 og 20 % af alle voksne rapporterer refluxsymptomer i prævalensstudier ^{36,37}.

Refluxsygdom opdeles i erosiv refluxsygdom (refluxøsofagitis) og non-erosiv refluxsygdom eller endoskopi-negativ refluxsygdom. Refluxøsofagitis ses hos mellem en tredjedel og halvdelen af de patienter, der henvender sig i almen praksis med refluxsymptomer ³⁸. Symptomernes sværhedsgrad eller hyppighed er ikke velegnede til at skelne mellem non-erosiv og erosiv refluxsygdom og kan ikke forudsige sværhedsgraden af en evt. slimhindeskade.

Klassiske symptomer i form af halsbrand eller sure opstød findes hos ≥ 75 % af de patienter, der diagnosticeres med øsofagitis ved gastroskopi eller pH-måling. Når halsbrand er det dominerende eller eneste symptom, er refluxsygdom årsagen hos ≥ 75 % af patienterne. Refluxsygdom udelukker ikke anden sygdom, herunder ulcussygdom. Ikke alle refluxpatienter har klassiske symptomer, men kan præsentere sig med astma, hæshed (reflux-laryngitis) eller kronisk hoste.

Refluxsymptomer, der forekommer dagligt eller flere gange ugentligt, påvirker livskvaliteten³⁹. Natlige symptomer påvirker livskvaliteten mere end symptomer i dagtimerne.

Hvordan behandler vi patienter med symptomer på gastroøsofageal reflux?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	Anbefaling
↑	++	Vægttab har effekt på refluxsymptomer for patienter med overvægt eller nylig vægtøgning.
↑	+	Elevation af hovedgærde samt undladelse af måltider 2-3 timer før sengetid anbefales for patienter med natlige symptomer.
↑	+	Livsstilsændringer er ikke effektive til hyppige eller svære refluxsymptomer.
↑↑	+	Patienter med milde og/eller sporadiske symptomer kan behandles med antacida efter behov.
↑↑	++++	Patienter med svære og/eller hyppige symptomer behandles med PPI i standarddoser 1 gang dagligt, og effekten evalueres efter 4 uger.
↑↑	++	For patienter med partielt respons kan dosis fordobles (standarddosis 2 gange dgl.).
↑↑	+++	Patienter, der ikke er endoskoperet, eller som er diagnosticeret med let øsofagitis* og har effekt af initial PPI-behandling kan instrueres i symptomstyret behandling** (on demand) eller lavest effektive vedligeholdelsesbehandling ved recidiv af symptomer.
↑↑	++++	Patienter med påvist svær øsofagitis* skal behandles med PPI i standarddosis. Da recidivfrekvensen er høj (80 % inden for 6-12 måneder), anbefales disse patienter kontinuerlig vedligeholdelsesbehandling efter heling.
↑	+	For patienter uden effekt af PPI må diagnosen evalueres, evt. henvisning til yderligere udredning.

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	Anbefaling
↑↑	+++	Operation (fundoplikation) er en alternativ behandlingsmulighed for patienter med uacceptable bivirkninger til PPI, eller som ikke kan acceptere vedvarende PPI-behandling, samt til patienter med dokumenteret non-acidotisk volumenrefluks.
<p>* Erosiv refluxsygdom graderes efter Los-Angeles-klassifikationen (LA) fra grad A (lette forandringer < 5 mm) til grad D (ulcus eller erosioner inddragende > 75 % af circumferensen).</p> <p>** Symptomstyret behandling ⁴⁰: Patienten instrueres i at tage en daglig dosis PPI, når symptomerne vender tilbage. Behandlingen stoppes, når patienten har været symptomfri i mindst et døgn. Denne behandlingsform reducerer PPI-forbruget til 1/3 i forhold til daglig behandling.</p>		

Den initiale behandling må individualiseres på baggrund af symptomernes sværhedsgrad og hyppighed. Det primære behandlingsmål er tilstrækkelig kontrol af symptomer, idet det tilstræbes, at symptomerne ikke påvirker patientens livskvalitet. Herudover må komplikationer (stenose, Barretts øsofagus) forebygges.

For patienter med refluxsymptomer, der ikke responderer på PPI-behandling, må diagnosen evalueres og differentialdiagnoser overvejes. Primært må det sikres, at PPI er indtaget korrekt (½ time før morgenmad). Ved behov for PPI-dosering to gange dagligt skal dosering være fordelt med cirka 12 timers mellemrum for at opnå bedst mulig blokering af syreproduktionen. PPI-behandling kan suppleres med algenat.

Ved manglende effekt heraf anbefales henvisning til gastroskopi. Er denne normal, og har patienten typiske symptomer, kan øsofagus-pH-måling og impedansmåling (påviser volumen-refluks) overvejes. Hvis alle test er negative for syre-refluks, er det vigtigt at ophøre med PPI-behandlingen. Nogle patienter har funktionelle refluxsymptomer, der ikke er syrerelaterede og derfor ikke responderer på PPI-behandling.

Håndtering af patienten med funktionel dyspepsi

Hvad er funktionel dyspepsi?

Hos hovedparten af patienterne vil alle undersøgelser være normale. Nogle patienter med normal gastroskopi vil som primære symptomer have halsbrand og/eller sure opstød, der kan behandles som non-erosiv reflux. Patienter med negativ *Helicobacter pylori*-test og ingen brug af ASA/NSAID har med stor sandsynlighed funktionel dyspepsi.

Mere end halvdelen af patienterne har efter gastroskopi fortsat dyspepsisymptomer af ukendt årsag og har per definition funktionel dyspepsi.

Når diagnosen funktionel dyspepsi er stillet, bør det understreges for patienten, at denne tilstand, trods symptomer, ikke øger risikoen for alvorlig lidelse eller påvirker overlevelsen negativt ^{41,42}.

Hvordan skal patienter med funktionel dyspepsi behandles?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	Anbefaling
↑↑	+++	Grundig information om tilstandens godartede natur kan være den bedste behandling.
↑↑	+++	Specifik farmakologisk behandling er kun marginalt bedre end placebo, og generelt ses et højt placeborespons blandt patienter med funktionel dyspepsi ⁴³ .
↑↑	+++	<i>Helicobacter pylori</i> -eradikationsbehandling har en begrænset effekt (NNT: 12,5; CI: 10-20) ²³ .
↑↑	+++	Effekten af syrepumpehæmmere alene er beskednen for patienter med funktionel dyspepsi og har primært effekt ved samtidige refluxsymptomer (NNT: 10; CI: 8-16) ^{23,44} .
↑	++	Behandling med lavdosis TCA har primært effekt ved smerter (NNT på 6; CI 4-18), men på grund af risikoen for bivirkninger (NNH: 21; CI 9-597) er deres anvendelse begrænset ^{23,45} .
↓↓	++	Hverken SSRI eller SNRI har vist effekt ^{23,41} .
↑	++	Variierende former for psykoterapi har vist god effekt (NNT 3; CI:3-4*) ²³ .
√	+	Det er væsentligt at inddrage patientens egen sygdomsforståelse og forventning til udredning og behandling.

* Se mere i afsnittet Psykoterapi på side 30.

Hvad ved vi om effekten af farmakologisk behandling af funktionel dyspepsi?

Ved farmakologisk behandling af funktionel dyspepsi vil mange opleve bedring af symptomer udelukkende på grund af placeboeffekten ³⁹.

Der er en signifikant, men lille effekt ved at gennemføre eradikationsbehandling hos den andel af *Helicobacter pylori*-positive patienter, der har funktionel dyspepsi (NNT på 12,5).

Effekten af syrepumpehæmmere alene er beskeden for patienter med funktionel dyspepsi, og der er primært effekt hos patienter med samtidige refluksymptomer (NNT på 10). Der er ingen forskel på høj- eller lavdosis PPI ^{23,40}.

Behandling med lavdosis TCA, f.eks. Imipramin 10-25 mg, viser ligeledes effekt hos patienter med funktionel dyspepsi (NNT på 6) ²³, specielt hvis hovedsymptomet er smerter ⁴⁶, men på grund af risikoen for bivirkninger (NNH 7-21) er deres anvendelse dog begrænset ^{23,41}. Hverken SSRI eller SNRI har vist effekt i forhold til reduktion af symptomer ^{23,41}.

Hvad ved vi om effekten af non-farmakologisk behandling af funktionel dyspepsi?

En del små studier har antydnet en vis effekt ved behandling med non-farmakologiske tiltag, men generelt har det været sværere at vise effekt, når studierne samles i større analyser.

Hverken manuel akupunktur eller elektroakupunktur blev fundet mere effektive eller mere sikre end andre behandlingsformer ⁴⁷. Studiernes kvalitet og forskellighed gør det dog usikkert, om resultaterne har klinisk betydning, og det er ikke muligt at komme med egentlige anbefalinger.

Psykoterapi

Kun få studier har undersøgt forskellige psykologiske terapiformer i forhold til bedring af symptomer hos personer med funktionel dyspepsi. Generelt har disse studier vist god effekt, når de blev sammenlignet med ingen behandling ^{23,48}, med kognitiv terapi som den mest effektive terapiform (NNT på 3) ²³. Et enkelt studie har vist, at psykoterapi i kombination med antisekretorisk medicin er bedre end medicin alene ⁴⁹.

På grund af forskellighed i studiedesign og studierne kvalitet må konklusionerne vedrørende psykoterapi alligevel tages med et vist forbehold på trods af den umiddelbart gode effekt. Behandlingen bør primært rettes mod personer med funktionel dyspepsi, der er specielt motiverede, evt. har andre psykologiske problemer, og hvor anden behandling har været forsøgt ²³.

Langtidsbrug af syrepumpebehandling (PPI)

Til hvilke patienter er langtidsbrug af PPI indiceret?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	Anbefaling
↑↑	+++	Patienter med svær gastroøsofageal refluks sygdom (øsofagitis LA-grad C-D eller Barretts øsofagus) bør behandles kontinuerligt med PPI.
↑↑	+++	Patienter med let gastroøsofageal refluks sygdom (symptomdiagnosticeret refluks sygdom eller øsofagitis LA-grad A-B) kan have behov for langvarig behandling for at sikre symptomkontrol. De fleste patienter kan dog klare sig med symptomstyret behandling.
↑↑	+++	Patienter med vedvarende behov for ulcerogen medicin og betydelig risiko for ulcus (tidligere ulcuskomplikation (perforation eller blødning) og flere end 2 risikofaktorer) bør behandles kontinuerligt med profylaktisk PPI i vedligeholdelsesdosis.

Til hvilke patienter er langtidsbrug af PPI ikke indiceret?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	Anbefaling
↑↑	++++	Patienter, der får PPI som led i <i>Helicobacter pylori</i> -eradikationsbehandling, skal kun have PPI i 7-14 dage.
↑↑	+++	Patienter med verificeret ulcus skal som hovedregel kun behandles med PPI i 4-6 uger, medmindre der er bestående risikofaktorer, der indikerer forebyggende behandling (f.eks. <i>Helicobacter pylori</i> -infektion, der ikke lader sig eradicere).

Hvilke bivirkninger er forbundet med PPI-behandling?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	Anbefaling
↑↑	++++	Hypersekretion af mavesyre og syrerelaterede symptomer (rebound-fænomen) efter seponering af 4-8 ugers behandling kan gøre det vanskeligt at stoppe behandlingen.
↑	++	Øget risiko for enteriske infektioner.
↑↑	++++	Ingen øget risiko for neoplasi.

PPI-præparater er generelt sikre og veltolererede lægemidler. Den væsentligste bivirkning ved PPI-behandling vurderes at være acid rebound hypersecretion, hvor blot få ugers PPI-behandling kan inducere hypergastrinæmi, øget mavesyreproduktion og syrerelaterede symptomer ved forsøg på seponering. Derved risikerer man, at patienten fastholdes i et behov for vedvarende og gentaget syrehæmning.

Der har været rejst mistanke om øget risiko for bl.a. osteoporotiske frakturer og pneumoni blandt PPI-brugere. Det drejer sig dog primært om mindre forøgelse af risici fundet i observationelle studier, hvor en kausal sammenhæng ikke kan demonstreres. Den øgede risiko kan muligvis forklares af andre faktorer (confounding). Blandt andet er det vist, at PPI-brugere har en mere usund livsstil og højere grad af comorbiditet sammenlignet med ikke-PPI-brugere.

Er det muligt at seponere eller reducere syrehæmmende behandling?

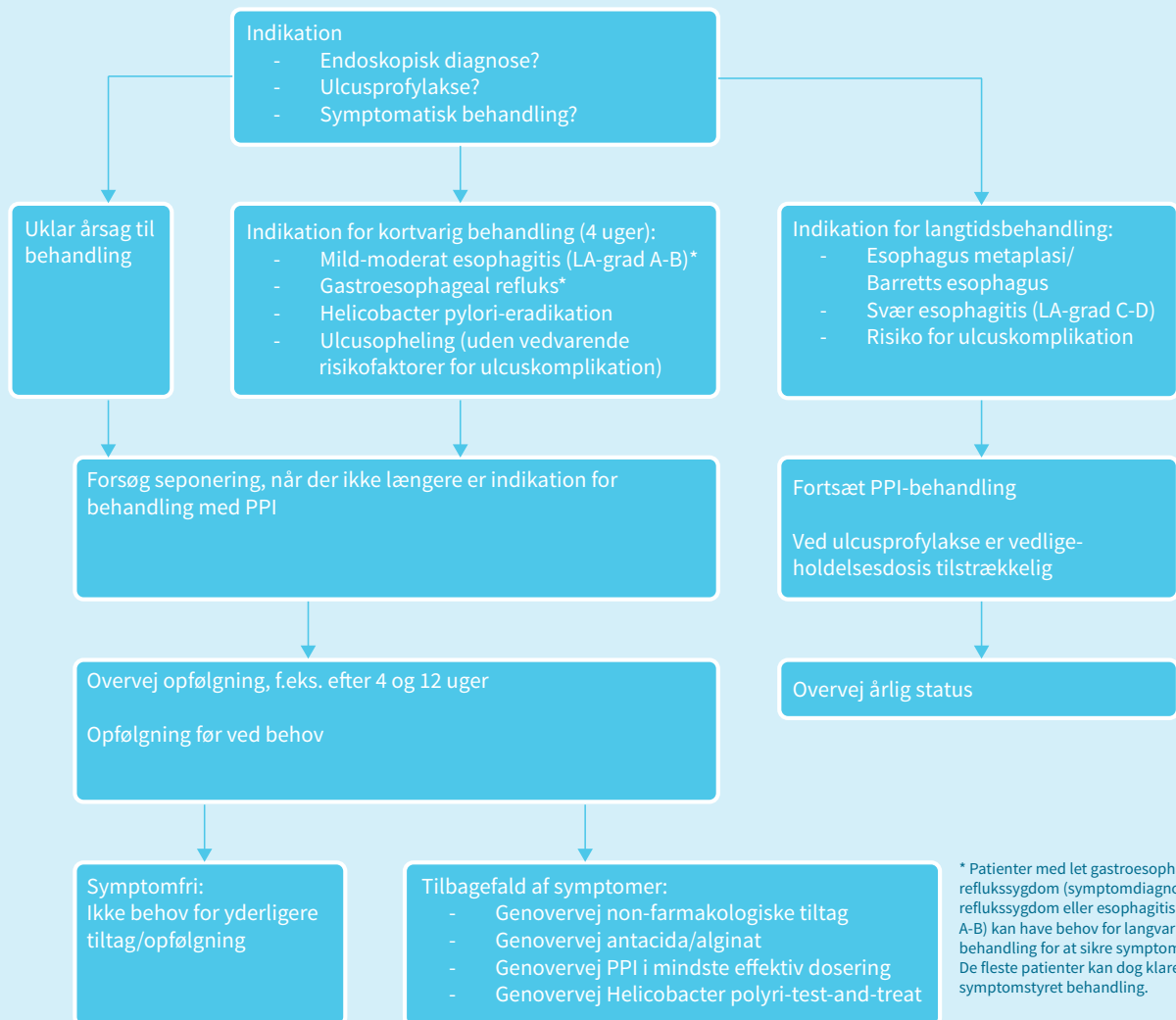
Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	Anbefaling
↑	++	Ja. Hos patienter uden fortsat indikation* for syrehæmmende behandling er det muligt for nogle at seponere eller reducere langvarig PPI-behandling.

* Når PPI alene er givet som ulcusprofylakse, overvej seponering ved funktionel dyspepsi, ved ukompliceret ulcus, når patienten er symptomfri og ved ophør af ulcerogene lægemidler.

I forbindelse med seponering af PPI er det vigtigt at gøre patienten opmærksom på, at der kan opstå syrerelaterede symptomer i forbindelse med seponering pga. rebound, uden at det nødvendigvis er udtryk for, at PPI-behandlingen skal genoptages. Her kan forsøges med non-farmakologiske tiltag eller antacida/alginat efter behov. Såfremt PPI-behandling alligevel må genoptages, kan symptomstyret behandling ofte være tilstrækkelig.

Der findes ikke gode seponeringsstudier, der påviser, hvilken algoritme for seponering af PPI der er bedst, men studierne tyder på, at det kan være hensigtsmæssigt, at PPI-behandlingen aftrappes fremfor at ophøre brat for at mindske risikoen for rebound. Hos en patient i behandling med tabl. Pantoprazol 40 mg dagligt kan man f.eks. tilråde pantoprazol 20 mg dagligt i nogle uger og herefter hver anden dag i nogle uger, hvorefter behandlingen seponeres helt eller overgår til symptomstyret behandling.

Opfølgning af patienten i PPI-behandling – skal behandlingen fortsætte eller ophøre?



Hvad kan en årsstatus for patienter i langtidsbehandling med PPI indeholde?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	Anbefaling
↑	√	<ul style="list-style-type: none">• Indikation for langtidsbehandling med PPI• Aktuelle syrerelaterede symptomer• Compliance• Tidligere gastroskopi inkl. fund• Tidligere <i>Helicobacter pylori</i>-test inkl. fund og aktuel status• Tidligere forsøgt seponering/dosisreduktion• Fremtidig dosering af PPI og kontrol.

Da brugen af PPI er så udbredt, vil præparatet ofte forekomme på patienternes medicinliste og kan dermed være et oplagt præparat at have fokus på ved medicingennemgang. Kan der ikke identificeres en klar indikation for fortsat behandling, vil det være relevant at diskutere forsøg på seponering med patienten.

For patienter med klar indikation for fortsat behandling anbefales det at lægge en plan for behandlingen og følge den op undervejs, f.eks. ved en årsstatus af sygdommen/medicinforbruget. Herved kan man sikre compliance og foretage løbende vurdering af fortsat behov for vedvarende behandling og evt. justeringer i behandlingen. Det kan ofte være relevant at individualisere behandlingsplanen i samarbejde med patienten.

Nøglebudskaber og quick-guide

Hvem skal henvises til gastroskopi?

- Patienter med faresignaler (synkesmerter/-besvær > 2 ugers varighed, vedvarende opkastning, gastrointestinal blødning eller anæmi, uforklarligt vægttab, abdominal udfyldning)
- Patienter > 45 år med debut eller væsentlig ændring af kendte dyspepsisymptomer
- Patienter med dyspepsi og ASA-/NSAID-behov, hvor seponering ikke er mulig
- Patienter > 45 år med fortsat dyspepsi efter seponering af ASA/NSAID
- Patienter med langvarige symptomer uden effekt af primærbehandling, hvor der er tvivl om diagnosen.

Hvordan udreder og behandler vi patienter med dyspepsi?

- Patienter < 45 år med debut af dyspepsisymptomer og uden faresignaler undersøges for *Helicobacter pylori*-infektion med en urea-breath-test ("pusteprøve") eller fæces-antigentest.
- Patienter med positiv *Helicobacter pylori*-test behandles med eradikationskur.
- Patienter med dyspepsisymptomer uden forbrug af ulcerøgen medicin og negativ *Helicobacter pylori*-test har med stor sandsynlighed funktionel dyspepsi.
- Ved negativ *Helicobacter pylori*-test og refluksymptomer forsøges 2-4 ugers behandling med syrehæmmende medicin (PPI). Ved effekt følges en nedtrapningsstrategi til lavest mulige dosis, der kan kontrollere patientens symptomer. Ved manglende effekt seponeres behandlingen.

Hvordan udreder og behandler vi patienter med symptomer på gastroøsofageal refluks?

- Patienter med dysfagi (synkebesvær/synkesmerter) skal henvises til gastroskopi.
- Patienter med utilfredsstillende respons på medicinsk behandling i mere end to uger kan henvises til gastroskopi. Særligt fokus skal være på patienter > 45 år og patienter med tidligere ulcussygdom mhp. at undgå forsinket diagnostik af alvorlig sygdom.
- Gentagelse af endoskopi er ikke indiceret, medmindre der er tilkommet nye symptomer, eller hvis patienten er diagnosticeret med Barretts øsofagus.
- En formodet refluksdiagnose kan stilles på baggrund af typiske symptomer (dominerende halsbrand og/eller sure opstød). Empirisk behandling med PPI anbefales.
- Patienter med milde og/eller sporadiske symptomer kan behandles med antacida.
- Patienter med svære og/eller hyppige symptomer behandles med PPI i standard-dosering 1 gang dagligt, og effekten evalueres efter 4 uger.
- For patienter med partielt respons kan dosis fordobles (standarddosis 2 gange dagligt).

Hvornår er langtidsbrug af PPI indiceret?

- Hos patienter med påvist øsofagitis vil det ofte være nødvendigt med langvarig behandling for at forebygge recidiv og komplikationer.
- Patienter med lette forandringer (LA-grad A-B) kan behandles med laveste dosis PPI, der giver symptomkontrol, eller overgå til symptomstyret behandling (p.n. -behandling).
- Patienter med sværere grader af erosioner (LA-grad C-D) bør behandles kontinuerligt med PPI i en dosis, der sikrer symptomkontrol.
- Hos patienter med ikke-modificerbare risikofaktorer for ulcuskomplikation kan fast forebyggende behandling med PPI i vedligeholdelsesdoser halvere risikoen for ulcuskomplikation.
- Der findes forskellige typer PPI, der er ligeværdige og kan vælges efter pris under hensyntagen til ækvivalente doser.

Hvilke kendte risikofaktorer er der for ulcuskomplikation?

- Høj risiko:
 - 1: Tidligere ulcuskomplikation (perforation eller blødning)
 - 2: Flere end 2 risikofaktorer (som anført nedenfor)
- Moderat risiko (1-2 risikofaktorer):
 - 1: Alder > 65 år (risiko øges med stigende alder)
 - 2: Højdosis NSAID > 1 DDD
 - 3: Tidligere ukompliceret ulcus
 - 4: Samtidig behandling med antikoagulationsbehandling eller pladehæmmerbehandling, systemisk steroid, SSRI-behandling
 - 5: Comorbiditet, f.eks. diabetes, hjerte-kar-sygdom, svær arthritis rheumatoides.

Hvornår er langtidsbrug af PPI ikke indiceret?

Hos patienter med funktionel eller ikke-undersøgt dyspepsi er effekten af PPI yderst begrænset, og langtidsbrug er ikke indiceret.

Selv få ugers behandling med PPI kan medføre hypersekretion af mavesyre og syrerelaterede symptomer (rebound fænomen) efter seponering, hvilket kan gøre det vanskeligt at stoppe behandlingen igen. Derfor bør unødvendig opstart med PPI undgås.

Hvordan kan en årsstatus ved langtidsbehandling med PPI se ud?

Det vil ofte være relevant at udføre årlig konsultation om PPI med patienter i langtidsbehandling. Herved opnås mulighed for at sikre compliance hos patienter med vedvarende behov (f.eks. ulcusprofylakse) samt mulighed for at drøfte seponering med patienter uden klar indikation for langvarig behandling.

Forslag til indhold i årsstatus:

- Indikation for langtidsbehandling med PPI
- Aktuelle syrerelaterede symptomer
- Compliance
- Tidligere gastroskopi inkl. fund
- Tidligere *Helicobacter pylori*-test inkl. fund og aktuel status
- Tidligere forsøgt seponering/dosisreduktion
- Fremtidig dosering af PPI og kontrol.

Referencer

1. www.medstat.dk, 24.02.2020.
2. Hansen JM, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell O. Management of dyspeptic patients in primary care: Value of the unaided clinical diagnosis and of dyspepsia subgrouping. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:799-805.
3. Madsen LG, Bytzer P. The value of alarm features in identifying organic causes of dyspepsia. *Can J Gastroenterol*. 2000;14:713-20.
4. Sundhedsstyrelsen: Pakkeforløb for kræft i spiserør, mavesæk og mavemund. København, 2016. ISBN: 978-87-7104-391-4.
5. Rasmussen S, Haastrup PF, Balasubramaniam K, Christensen RD, Søndergaard J, Jarbøl DE. Predictive values of upper gastrointestinal cancer alarm symptoms in the general population: a nationwide cohort study. *BMC Cancer*. 2018 Apr 18;18(1):440. doi: 10.1186/s12885-018-4376-8.
6. Meineche-Schmidt V, Jorgensen T. "Alarm symptoms" in patients with dyspepsia: a three-year pro-spective study from general practice. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:999-1007.
7. Gillen D, McColl KE. Does concern about missing malignancy justify endoscopy in uncomplicated dyspepsia in patients aged less than 55? *Am J Gastroenterol*. 1999;94:75-9.
8. Phull PS, Salmon CA, Park KG, Rapson T, Thompson AM, Gilbert FJ. Age threshold for endoscopy and risk of missing upper gastrointestinal malignancy data from the Scottish audit of gastric and oesophageal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:229-33.
9. Casburn-Jones AC, Murray LS, Gillen D, McColl KE. Endoscopy has minimal impact on mortality from upper gastrointestinal cancer in patients older than 55 years with uncomplicated dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:645-8.
10. Ford AC, Qume M, Moayyedi P, Arents NL, Lassen AT, Logan RF et al. Helicobacter pylori "test and treat" or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;128:1838-44.
11. Eusebi LH, Black CJ, Howden CW, Ford AC. Effectiveness of management strategies for uninvestigated dyspepsia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2019 Dec 11;367:l6483. doi: 10.1136/bmj.l6483.
12. Heaney A, Collins JS, Watson RG, McFarland RJ, Bamford KB, Tham TC. A prospective randomised trial of a »test and treat« policy versus endoscopy based management in young Helicobacter pylori positive patients with ulcerlike dyspepsia, referred to a hospital clinic. *Gut* 1999;45:186-90.

13. 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.
14. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD003840.
15. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD002096.
16. Jarbøl DE, Kragstrup J, Stovring H, Havelund T, Schaffalitzky de Muckadell OB. Proton pump inhibitor or testing for Helicobacter pylori as the first step for patients presenting with dyspepsia? A cluster-randomized trial. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1200-8.
17. Jarbøl DE, Bech M, Kragstrup J, Havelund T, Schaffalitzky de Muckadell OB. Economic evaluation of empirical antisecretory therapy versus Helicobacter pylori test for management of dyspepsia: a randomized trial in primary care. *Int J Technol Assess Health Care* 2006;22:362-71.
18. Delaney BC, Qume M, Moayyedi P, Logan RF, Ford AC, Elliott C et al. Helicobacter pylori test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomised controlled trial (MRC-CUBE trial). *BMJ* 2008;336:651-4.
19. Shin, J.M., Munson, K., Vagin, O. et al. The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 457, 609–622 (2009). doi.org/10.1007/s00424-008-0495-4.
20. 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.
21. Koloski NA, Talley NJ, Huskic SS, Boyce PM. Predictors of conventional and alternative health care seeking for irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:841-51.
22. Agreus L, Simrén M. Nya riktlinjer för handläggning av dyspepsi, H pylori och magsår. *Läkartidningen* 2017;114:ECUW.
23. 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. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017 Jan;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

24. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jul;112(7):988-1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154.
25. Bomme M, Hansen JM, Wildner-Christensen M, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Effects of Community Screening for *Helicobacter pylori*: 13-Year Follow-Up Evaluation of a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;15(11):1715-1723.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.006.
26. Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi: *Helicobacter pylori* infektion: Diagnostik og behandling. 2018. <https://www.dsgh.dk/index.php/ovre-gi/helicobacter-pylori-infektion-diagnostik-og-behandling>
27. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(3):728-38. doi: 10.1038/ajg.2009.
28. Warlé-van Herwaarden MF, Kramers C, Sturkenboom MC, van den Bemt PM, De Smet PA. Dutch HARM-Wrestling Task Force. Targeting outpatient drug safety: recommendations of the Dutch HARM-Wrestling Task Force. *Drug Saf*. 2012 Mar 1;35(3):245-59.
29. Dansk selskab for gastroenterologi og hepatologi: Behandling af blødende gastroduodenale ulcera. 2017. <https://www.dsgh.dk/images/Guidelines/pdf/loedendeulcera.pdf>
30. Petersen J, Møller Hansen J, de Muckadell OBS, Dall M, Hallas J. A model to predict the risk of aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs-related upper gastrointestinal bleeding for the individual patient. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019 Nov 25. doi: 10.1111/bcpt.13370.
31. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD002296.
32. Dansk Cardiologisk Selskab. Behandlingsvejledning. Forebyggelse af hjertesygdom. 2020. <https://nbv.cardio.dk/ihs#361-prognostisk-behandling>
33. Wenfa Wu, Jia Liu, Huiwen Yu, and Zuofeng Jiang. Antiplatelet therapy with or without PPIs for the secondary prevention of cardiovascular diseases in patients at high risk of upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2020 Jun; 19(6): 3595–3603.
34. Francis K L Chan, Jessica Y L Ching, Lawrence C T Hung, Vincent W S Wong, Vincent K S Leung, Nelson N S Kung, Aric J Hui, Justin C Y Wu, Wai K Leung, Vivian W Y Lee, Kenneth K C Lee, Yuk T Lee, James Y W Lau, Ka F To, Henry L Y Chan, S C Sydney Chung, Joseph J Y Sung. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):238-44. doi: 10.1056/NEJMoa042087.

35. Rikke Sørensen, Morten L Hansen, Steen Z Abildstrom, Anders Hvelplund, Charlotte Andersson, Casper Jørgensen, Jan K Madsen, Peter R Hansen, Lars Køber, Christian Torp-Pedersen, Gunnar H Gislason. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet*. 2009 Dec 12;374(9706):1967-74. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61751-7.
36. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 Mar;108(3):308-28. <https://www.dsgh.dk/index.php/ovre-gi/gastrooesofageal-reflukssygdom-diagnostik-behandling>
37. Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi: Gastroøsofageal refluks sygdom: Diagnostik og behandling. 2018. <https://www.dsgh.dk/index.php/ovre-gi/gastrooesofageal-reflukssygdom-diagnostik-behandling>
38. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014 Jun;63(6):871-80. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
39. Rasmussen S, Jensen TH, Henriksen SL, Hastrup PF, Larsen PV, Søndergaard J, Jarbøl DE. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Feb;50(2):162-9. doi: 10.3109/00365521.2014.983157.
40. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900-20.
41. Gerson LB, Kahrilas PJ, Fass R. Insights into gastroesophageal reflux disease-associated dyspeptic symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Oct;9(10):824-33. doi: 10.1016/j.cgh.2011.05.015.
42. Metz DC, Inadomi JM, Howden CW, van Zanten SJ, Bytzer P. On-demand therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2007 Mar;102(3):642-53.
43. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon ATR, Moayyedi P. Effect of dyspepsia on survival: a longitudinal 10-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2012;107:912-921.
44. Olafsdottir LB, Gudjonsson H, Jonsdottir HH, Bjornsson E, Thjodleifsson B. Natural history of functional gastrointestinal disorders: comparison of two longitudinal population-based studies. *Dig Liver Dis* 2012;44:211-217.
45. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4): CD001960.

46. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 21;11:CD011194. doi: 10.1002/14651858.CD011194.pub3.
47. 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.* 2017 Mar;66(3):411-420. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310721.
48. Talley NJ, Locke GR, Saito YA et al. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study. *Gastroenterology.* 2015 Aug;149(2):340-9.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.020.
49. Lan L, Zeng F, Liu GJ, Ying L, Wu X, Liu M, Liang FR. Acupuncture for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 13;(10):CD008487. doi: 10.1002/14651858.CD008487.pub2.
50. Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Lewis M, Forman D. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD002301.
51. Orive M, Barrio I, Orive VM et al. A randomized controlled trial of a 10 week group psychotherapeutic treatment added to standard medical treatment in patients with functional dyspepsia. *J Psychosom Res.* 2015 Jun;78(6):563-8. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.03.003.

