

---

# Irritabel tarm – patofysiologi, diagnostik och behandling

CLAS-GÖRAN AF BJÖRKESTEN

---

Irritabel tarm är en vanlig funktionell störning som förorsakar långvariga och återkommande magbesvär i form av buksmärta, buksvullnad, diarré och konstipation. Symtomen har traditionellt inte kunnat förklaras med organiska abnormaliteter. Störd tarmmotilitet, visceral hypersensitivitet och ändrad interaktion mellan hjärna och tarm, men även inflammationsmekanismer, genetiska och immunologiska faktorer, störd tarmflora, dietära faktorer och enteroendokrina cellmekanismer antas bidra till störningen. Eftersom ingen kurativ behandling existerar blir målet att lindra symtomen och förbättra livskvaliteten. Uppdelningen av syndromet i diarrédominerad, konstipationsdominerad och en blandad form öppnar möjligheten för olika behandlingsprinciper. Denna artikel avser att ge en uppdaterad inblick i störningens patofysiologi och behandlingsstrategier.

Med termen irritabel tarm (irritable bowel syndrome, IBS) avses en funktionell störning i matsmältningskanalen (functional gastrointestinal disorder, FGID) som förorsakar kroniska och återkommande magbesvär i form av buksmärta och ändrad tarmfunktion (1). Till buksmärtan hör ofta en mot kvällen förvärrad buksvullnad. Ett annat typiskt drag för störningen är en fluktuerande symtombild med tidvis besvärsfria eller lindrigare episoder. Irritabel tarm uppdelas i tre undergrupper: konstipationsdominerad (IBS-C), diarrédominerad (IBS-D) och en blandad form (IBS-M). Var och en av dessa undergrupper utgör cirka en tredjedel av det totala antalet personer med syndromet. Uppdelningen har delvis underlättat förståelsen av tillståndet och öppnar möjligheten för olika behandlingsprinciper.

Irritabel tarm förekommer i alla kulturer med prevalenser i västvärlden mellan 5 och 22 procent och är 1,5 gånger så vanlig bland kvinnor som bland män (2, 3). I Fin-

land har förekomsten bland vuxna ansetts vara mellan 5 och 16 procent beroende på diagnoskriterierna (4). Som en följd av att irritabel tarm ofta är kopplad till andra besvär som dyspepsi, gastroesofagealt reflux, funktionella urineringsbesvär, fibromyalgi, kronisk trötthet, sömnlöshet, huvudvärk och psykisk ohälsa leder den ofta till försämrad livskvalitet, återkommande arbetsfrånvaro och frekventa, över flera specialiteter fördelade läkarkonsultationer. Den belastning irritabel tarm förorsakar både individen och samhället är betydande. Utöver den sociala bördan förorsakar irritabel tarm samhället kostnader på kring 1 000 euro/patient/år. I Finland har de årliga kostnaderna uppskattats till 300 000 000 euro/år och två tredjedelar är direkta kostnader relaterade till läkarbesök, undersökningar och läkemedel (5).

Symtomen har traditionellt inte kunnat beskrivas med organiska avvikelser och ingen diagnosspecifik laboratorieundersökning existerar. Trots omfattande forskning är patofysiologin för irritabel tarm inte på långt när förklarad. Störd tarmmotilitet, visceral hypersensitivitet och ändrad interaktion mellan hjärnan och tarmen har av tradition ansetts vara centrala vid uppkomsten av symtom. Nyare teorier tar även upp inflammationsmekanismer, genetiska och immunologiska faktorer, tarmfloran, dietära faktorer och enteroendokrina cellmekanismer som potentiella orsaker. Trots att dessa nyare teorier

## SKRIBENTEN

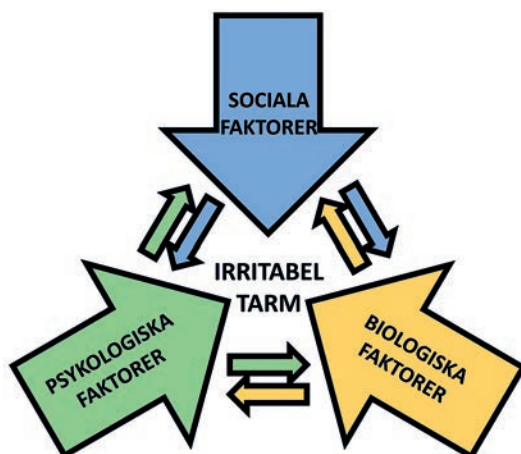
**Clas-Göran af Björkesten, MD**, är specialist i inre medicin och gastroenterologi och arbetar som avdelningsläkare vid HUCS Gastrocentrum på Jorvs sjukhus.

fortfarande anses något kontroversiella ser det ut att finnas tillräckligt med bevis för att även dessa mekanismer spelar viktiga roller åtminstone hos en del personer. Därmed kan inte irritable tarm längre klassificeras som en absolut funktionell störning. Eftersom symtomen vid irritable tarm inte ser ut att kunna förklaras med endast en etiologisk mekanism, krävs en mycket större helhetsinblick för identifiering av de bakomliggande mekanismerna och beslut om effektiv behandling.

Utöver de biologiska, biokemiska och fysiska faktorerna spelar också sociala faktorer som omgivningen, kulturen, traditionerna, föreställningarna och de ekonomiska förutsättningarna en roll i patofysiologin av irritable tarm. Den biopsykologiska modellen försöker förklara dessa med en något förenklad kategorisering i biologiska, psykologiska och sociala faktorer och deras inverkan på varandra (Figur 1) (6). Den biopsykosociala modellen kan också tillämpas för att förklara andra smärtrelaterade sjukdomar som migrän, tensionshuvudvärk, kroniskt trötthetssyndrom och fibromyalgi (7).

### Patofysiologiska mekanismer

Gastrointestinal dysmotilitet anses vara en av de mest centrala patofysiologiska mekanismerna vid irritable tarm. Som exempel



**Figur 1.** Biopsykosocial modell vid irritable tarm. Figuren beskriver bakomliggande faktorer och deras inverkan på uppkomsten av irritable tarm men också deras inverkan på varandra.

Biologiska faktorer: tarmmotilitet, tarmsensorik, tarmflora, hjärn-tarminteraktion, immunologi, inflammation, genetik; psykologiska faktorer: sinnesstämning, ångest, beroende, spegling, somatisering, kognitiva störningar; sociala faktorer: föreställningar, utbildning, kultur, familjebakgrund, insjukningsbeteende, socialt stöd.

på sambandet mellan tarmdysmotilitet och irritable tarm kan man nämna rapporterad snabb tunntarmstransit bland personer med IBS-D och långsam tunntarmstransit hos personer med IBS-C. Eftersom andra studier med hjälp av oralt administrerade röntgenpositiva markörer har kunnat påvisa identiska tunntarmstransittider hos personer med IBS-C och IBS-D samt friska kontroller, får man dock anta att tunntarmens dysmotilitet spelar en roll på sin höjd hos en del personer med syndromet (8). Tarmtömningen är en komplex händelse som förutsätter samverkan mellan tjocktarmstransit, propagerande högamplitudperistaltik och bäckengolvnsynergi koordinerad av det centrala, autonoma och enteriska nervsystemet (9). Störd tjocktarmsmotilitet har konstaterats bland personer med irritable tarm. Tjocktarmstransittiden kan vara kort hos personer med IBS-D medan en del personer med IBS-C har förlängd transittid (10). Precis som med tunntarmstransit spelar avvikande tjocktarmstransit en roll endast hos en del personer med irritable tarm. Störningar i det autonoma nervsystemet påverkar också uppkomsten av irritable tarm. Som en följd av minskningen i den vagala aktiviteten har andelen adrenerg sympatisk aktivitet kunnat konstateras vara större vid IBS-D än vid IBS-C och hos friska kontroller (11).

Buksmärta intar en central roll vid irritable tarm och kan till stor del förklaras med visceral hypersensitivitet. Smärtan kommer i perioder med mycket kraftig intensitet, ofta skattad till 7 på en visuell analog skala 0–10 under flera timmar. Studier som använt sig av rektal ballongutvidgning har i flera repliker bekräftat att personer med irritable tarm har lägre smärtröskel vid utvidgning av ändtarmen (12). Hypersensitiviteten begränsar sig inte endast till tjocktarmen, utan sträcker sig ända till det centrala nervsystemet. Visceral hypersensitivitet påverkas vidare av kön, peptider, immunologi, medvetande och emotionella faktorer. Med allodyni avses smärta uppkommen av en stimulus som i normala fall inte ska förorsaka smärta och tillståndet förklaras ofta med central hypersensitivitet. Allodyni ser ut att förekomma oftare hos personer med irritable tarm än hos friska kontroller. Den utbredda hypersensitiviteten antas delvis förklara varför personer med irritable tarm ofta har samexisterande somatiska och psykiatriska sjukdomar. (13). Vid neurologisk bildiagnostik har man hos personer med irritable tarm kunnat påvisa långvariga mikrostrukturella förändringar i hjärnan, speciellt i

---

regioner som integrerar sensorisk information och kortikotalamisk modulation (14). Dessa förändringar i hjärnstrukturen ifrågasätter definitionen av irritabel tarm som en funktionell störning utan strukturella avvikelser.

En känsla av uppsvälld buk är vanlig bland personer med irritabel tarm. Man har föreslagit att en avvikande tarmgasansamling skulle kunna förklara detta symptom, men studieresultaten i ämnet har varit motstridiga med varierande korrelation mellan mängden tarmgas och svullnadssymtom. Fynd som försämrad transit och nedsatt tolerans mot ansamlingen gas tyder mera på att svullnadskänslan oftare bör förklaras med visceral hypersensitivitet och långsammare transit (15).

Mängden vatten i tarmen inverkar i allra högsta grad på om avföringen är mjuk eller hård och de olika undergrupperna av irritabel tarm har av tradition baserats på avföringens konsistens. Därmed kunde man anta att tarmens förmåga att utsöndra vatten är störd hos personer med irritabel tarm. Jämfört med andra mekanismer har ytterst få studier fördjupat sig i denna mekanism. Halten peptider som deltar i regleringen av tarmsekretionen har visat sig vara låg i tarmen hos personer med irritabel tarm och framgångarna med det nya läkemedlet lubiproston, som ökar vattensekretionen, stöder dock teorin om avvikande tarmsekretion som en betydande faktor i patogenesen (16).

Otaliga peptider och transmittorsubstanter deltar i patogenesen av irritabel tarm. De påverkar tarmmotiliteten, tarmkänslan, permeabiliteten, vätskesekretionen och immunresponsen. Bland de bäst utredda peptiderna märks serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT), kolecystokinin, glukagonliknande peptid, somatostatatin, neuropeptid Y, endokannabinoid, vasoaktiv intestinalpolypeptid och kortikotropinfrisättande hormon (CRH) (1). Man har till exempel kunnat visa att 5-HT<sub>3</sub>-receptorer spelar en central roll vid visceral smärta och att personer med IBS-D har förhöjda nivåer av serotonin i tarmslemhinnan (17). Rubbad peptidbalans vid irritabel tarm är delvis en följd av genetiska orsaker. Polymorfismen bland de gener som reglerar peptidsyntes och peptidmetabolism, jonkanalfunktion på slemhinnenivå, återupptagning av neurotransmittorer, receptorfunktion och inflammationsbenägenhet bidrar å andra sidan till sjukdomsfenotyperna och svårighetsgraden (18).

Mängden mikroorganismer i människokroppen överstiger mängden egna celler

tiofaldigt och det organ med den klart största mängden mikroorganismer är tjocktarmen. Efter en aktiv bakteriekolonisering under det första levnadsåret håller sig tarmmikrobiomet relativt stabilt. Det kan emellertid rubbas av både genetiska och immunologiska orsaker, men också av miljöfaktorer. Tarmmikrobernas uppgift är bland annat att förbättra tillgängligheten av näringsämnen, tillhandahålla energi, producera vitaminer, bevara balans i immunförsvaret och upprätthålla homeostasen (19, 20). Inflammatorisk tarmsjukdom anses vara en följd av okontrollerad och obalanserad tarmflora kopplad till ökad tarmpermeabilitet och avvikande immunrespons (21). En störd tarmflora kan utöver ökad produktion av kortkedjade fettsyror och gas också indirekt aktivera det medfödda immunförsvaret med ökad cellpermeabilitet, störd funktion i det enteriska nervsystemet och slutligen funktionell störning som följd. Ändringar i bakteriesammansättning har kunnat påvisas i både tarmslemhinnan och avföringen hos personer med irritabel tarm och anses vara en delorsak till syndromet (22). Efter akut gastroenterit kan upp till 10 procent utveckla postinfektiöst IBS och av dessa kan över hälften ha en avvikande tarmfunktion flera år efter den akuta episoden. Inflammationsprocessen och obalansen i tarmfloran som bidragande orsaker till både icke-infektiös och postinfektiös irritabel tarm talar starkt för behandling med avsikt att korrigera mikrobobalansen (23).

Kopplingen mellan kost och buksymtom är vida känd och över hälften av alla personer med irritabel tarm upplever att vissa födoämnen förvärrar symtomen (24). Ett centralt mål i behandlingen har varit att undvika födoämnen som leder till ökad gasproduktion och att samtidigt föredra lättlösliga fibrer. Man har länge varit medveten om att den av tarmbakterierna igångsatta jäsningsprocessen av olösliga kolhydrater leder till att det i tjocktarmen bildas bland annat metan, koldioxid och väte. Utöver gasbildning kan detta via osmos leda till ökad tarmsekretion av vatten med diarré som följd. Tidigare har man antagit att fruktosfri diet bäst eliminerar denna typ av jäsningsprodukter, men under de senaste åren har man upptäckt att även andra kortkedjiga kolhydrater som fermenteras i tjocktarmen kan förorsaka betydande symptom hos personer med irritabel tarm (25). Exempel på dessa så kallade FODMAPs (fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols) är fruktaner som inulin, galaktaner, laktulos, laktos, fruktos och sockeralkoholer som xylitol och

sorbitol. Andelen FODMAPs i den normala kosten antas vara kring 50 gram om dygnet. Vete och lök är typiska fruktankällor, medan galaktaner påträffas i baljväxter och svampar. Sötningemedlet sorbitol förekommer även naturligt i plommon. Tarmens förmåga att absorbera små fruktosmängder är i allmänhet god medan större mängder oftast leder till symtom. Tarmens oförmåga att ta tillvara fruktos är rentav vanligare än försämrad absorption av laktos. Samtidigt intag av glukos förbättrar absorptionen av fruktos vilket delvis förklarar varför personer med irritable tarm oftast tål vanligt hushållsocker, det vill säga sackaros, som består av glukos och fruktos i förhållandet 1:1 (25). Absorptionen av laktos i tunntarmen är beroende av laktasaktiviteten och med hjälp av laktaset spjälkas laktos till glukos och galaktos. Cirka 17 procent av finländarna har minskad laktasenzymaktivitet efter barndomen vilket leder till nedsatt laktasabsorption med möjliga tarmbesvär som följd. I en kost som går ut på att undvika FODMAPs behöver laktos undvikas endast vid minskad eller utebliven laktasaktivitet.

## Diagnostik

De nuvarande, år 2006 uppdaterade diagnostiska kriterierna (Rom III) definierar störningen som ett syndrom med återkommande buksmärta eller obehagskänsla i buken minst tre dagar per månad under de tre senaste månaderna med minst två av följande tre drag: 1) symtomlindring efter tarmtömning, 2) varierande tarmtömningsfrekvens, 3) ändring av avföringskonsistens eller avföringsform. Diagnosen kan ställas minst sex månader efter symtomdebut (6). Målsättningen med kriterierna har varit att i stället för att utesluta organiska sjukdomar med i många fall onödiga

**Tabell I.** Symtom eller fynd vid diagnostik av irritable tarm som ökar sannolikheten för organisk sjukdom

- Oförändrad diarré
- Svår konstipation
- Blodig avföring
- Viktminskning
- Feber
- Ändrad tarmfunktion hos personer över 45 år
- Förekomst av kolorektalt karcinom, inflammatorisk tarmsjukdom eller celiaki i släkten
- Nattdiarré
- Ständigt förvärrade symtom
- Avvikande bukpalpationsfynd

och arbetsamma diagnostiska undersökningar möjliggöra diagnostik på basis av positiva fynd. På grund av överlappande symtom med till exempel celiaki och inflammatorisk tarmsjukdom, vars förekomst dessutom stigit markant under de senaste tre årtiondena, blir irritable tarm ändå ofta i praktiken diagnostiserad genom uteslutning. Ytterligare undersökningar i uteslutningssyfte är speciellt nödvändiga om det förekommer oroväckande symtom eller fynd som är atypiska för irritable tarm (Tabell I). Förekomsten av dessa ökar sannolikheten för organisk sjukdom. Blodanalys kan utesluta bland annat anemi, hypersedimentation, laktosintolerans, celiaki, hypo- och hypertyreos, hyperparatyreos samt hypo- och hyperkortisolism. Avföringsanalys kan utesluta infektion medan bestämning av kalprotektinhalten i avföringen i bästa fall är ett praktiskt och billigt sätt att skilja mellan organisk (hög halt) och funktionell (låg halt) diarré och sälla fram de patienter som behöver genomgå koloskopi för uteslutning av ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Däremot fungerar det fekala kalprotektinet sämre vid differentiering mellan irritable tarm och mikroskopisk kolit. I Finland har närmare hälften av alla patienter med irritable tarm genomgått koloskopi minst en gång och 15 procent har genomgått undersökningen två gånger (5). En person under 45 år som uppfyller Rom-kriterierna och inte uppvisar oroväckande tecken kunde dock tryggt diagnostiseras och behandlas utan arbetskrävande endoskopier.

## Behandling

Eftersom orsakerna till irritable tarm är mångbottnade och i de flesta fall oklara kan kurativ behandling inte vara det primära målet. Därmed blir målet i stället att lindra symtomen och förbättra livskvaliteten. En patientcentrerad approach med ett förtroendegivande och kontinuerligt patient-läkarförhållande är en förutsättning både för lyckad behandling och för korrekt diagnos. Det har visat sig vara en stor utmaning att utveckla aktiva läkemedel med en statistiskt signifikant effekt som är bättre än hos placebo, eftersom upp till 50 procent av personer med irritable tarm kan uppleva en betydande lindring av behandling med placebo (26).

Vid lindriga symtom är ofta förändrad livsstil som mer motion och kostfaktorer som ökat intag av lösliga fibrer (till exempel ispaghula) av betydelse. Upp till tre fjärdedelar av alla personer med irritable tarm ser ut att



**Tabell II.** Födoämnen kategoriserade enligt hög eller låg FODMAP-halt.

**Innehåller rikligt med FODMAPs**

- Vete, korn, råg
- Kål, sparris, lökväxter (inkluderar vitlök)
- Äpple, vattenmelon
- Svamp
- Baljväxter
- Sötningssmedlen xylitol, sorbitol, mannitol, maltitol
- Prebiotika som inulin och frukto-oligosackarider
- Honung

**Innehåller små mängder FODMAPs**

- Ris, havre, bovete, majs, potatis, spelt (dinkel)
- Broccoli, morot, squash, sallat, aubergin, selleri
- Banan, apelsin, citron
- Blåbär, jordgubbar
- Glukos, lönnsirap, mörk choklad
- Sötningssmedlen aspartam, acesulfam K

FODMAP: fermentable oligo-, di-, and monosaccharides and polyols

få symtomlindring av FODMAP-eliminering under 4–6 veckor. Ofta kan det till och med räcka med att bara eliminera de mest typiska orsakerna som laktos, fruktos, sorbitol, baljväxter, lökväxter och kål. Eftersom de långvariga hälsoeffekterna av FODMAP-eliminering är okända och en risk för spårämnes- och vitaminbrist föreligger vid en begränsad diet, bör en alltför strikt och långvarig elimineringsdiet undvikas. För att säkerställa en allsidig och ändamålsenlig diet är kostrådgivning av en näringsterapeut i många fall att rekommendera (27). Tabell II tar upp exempel på både FODMAP-rika och FODMAP-fattiga födoämnen.

Intag av probiotiska tarmbakterier av typen *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* och *Streptococcus* ser ut att ha en positiv effekt på symtomen vid irritable tarm. Utöver att bakterierna har en stärkande och balanserande effekt på slemhinnans immunförsvar antar man att de genom att öka slemproduktionen kan bidra till förbättrad tarmmotilitet. Probiotika antas också kunna minska den visceral hypersensitiviteten, och en del stammar av typ *Lactobacillus* har även visat sig påverka smärtförmågan genom att öka antalet m-opioid- och kannabinoidreceptorer i tarmens epitelceller (23).

Fekal mikrobiotatransplantation (FMT, avföringstransplantation) har visat sig vara en

effektiv behandling vid återkommande *Clostridium difficile*-enterit, och det finns tecken som tyder på att FMT kan vara effektivt vid andra mag- och tarmsjukdomar där förändrad bakteriemi miljö förekommer. Studierna om FMT vid funktionella tarmbesvär är dock ytterst begränsade och inga randomiserade studier har ännu publicerats. Resultaten från en fall-kontrollstudie på 13 patienter med irritable tarm (9 IBS-D, 3 IBS-C, 1 IBS-M) är dock lovande med avsevärd lindring av symtomen hos sammanlagt 9 patienter under en uppföljningsperiod på 6–18 månader (28). I Finland har FMT utförts med hjälp av koloskopi, där en suspension innehållande donerade fekalbakterier sprutats in i proximala kolon. Även andra administrationsätt som till exempel lavemang, nasogastrisk eller nasoenterisk sond kan användas och i framtiden kommer det antagligen att vara möjligt att använda peroralt administrerade fekalbakteriekapslar. Trots hoppigivande resultat och en logisk grund kan FMT dock än så länge inte rekommenderas som behandlingsform i klinisk praktik vid irritable tarm (28).

Rifaximin är ett syntetiskt rifamycinderivat med försumbar tarmabsorption. Det saknar signifikanta interaktioner med andra läkemedel och har en obetydlig effekt på den normala tarmfloran. Det har använts mot turistdiarré förorsakad av *Escherichia coli*, återkommande svår *Clostridium difficile*-enterit samt vid profylax mot hepatisk encefalopati. Dess effekt mot både diarrédominerad och konstipationsdominerad irritable tarm har utretts i flera placebokontrollerade studier och resultaten är lovande i fråga om såväl lindring av smärta som svullnadssymtom. Klinisk erfarenhet har dock visat att symtomen kan återkomma efter behandling med rifaximin, vilket kan kräva återkommande kurer. Den optimala dosen är än så länge inte klarlagd och de långvariga följderna av rifaximinbehandling vid irritable tarm är heller inte kända (23).

En psykiatrisk approach med psykoterapi, hypnoterapi och stresshantering har uppvisat det bästa resultatet vid samtidiga stress- och ångestsyndrom. Tillgången på sakkunniga terapeuter med erfarenhet av behandling av irritable tarm begränsar emellertid möjligheterna att använda dessa behandlingsformer (29). Tricykliska antidepressiva och selektiva serotonin-återupptagshämmare (SSRI) har visat sig effektiva vid lindring av globala symtom, visceral smärta och smärtförmåga.

Kramplösande mer eller mindre antikolinerga läkemedel såsom klidiniumbromid,

metamizol och pitofenon används ofta, men vanligen endast med begränsad effekt. Vid diarré kommer ofta loperamid till användning. Känsligheten för detta preparat är mycket varierande och dosen måste därför utprovas individuellt. Opioider har ofta primärt en bra effekt på diarrésymtom men bör undvikas på grund av missbruksrisken. 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonisterna alosetron och ramosetron kan förbättra situationen för personer med diarrédominerad irriterad tarm genom att de dämpar motiliteten och den viscerala smärtupplevelsen. Användningen av alosetron har begränsats av risken för utveckling av ischemisk kolit medan ramosetron för när-

varande finns att tillgå endast i Japan, Korea och Thailand (29). De studier som antyder att pepparmyntsolja relaxerar glatt muskulatur, minskar visceral hypersensitivitet och modifierar smärtförnimmelsen är begränsade och något motstridiga. En del personer med irriterad tarm ser ändå ut att få lindring av detta preparat (29).

De prosekretoriska läkemedlen linaklotid och lubiproston har uppvisat mycket lovande resultat i behandlingen av konstipationsdominerad irriterad tarm. Linaklotid aktiverar enzymet guanylatcyklas med ökad vätskesekretion i tarmepitelet som följd. Läkemedlet är i allmänhet väl tolererat men med diarré

**Tabell III.** Sammanfattning av olika behandlingsmetoder vid irriterad tarm.

Kategori	Funktion/mekanism	Exempel
Laxativ*	Osmos, ökar vätskehalten	Laktulos* (Duphalac <sup>®</sup> , Levolac <sup>®</sup> ), polyetylenglykol* (Pegorion <sup>®</sup> , Movicol <sup>®</sup> )
Klassiska laxativ	Stimulering av tarm	Bisakodyl (Metalax <sup>®</sup> , Toilax <sup>®</sup> ), natriumpikosulfat (Laxoberon <sup>®</sup> )
Bulkmedel*	Vätskebindande	Psyllium/ispaghula* (Agiocur <sup>®</sup> , Laxamucil <sup>®</sup> , Vi-Siblin <sup>®</sup> ), vetekli
Antispasmodika	Antikolinerg	Metamizol + pitofenon (Litalgin <sup>®</sup> ), klidiniumbromid (Librax <sup>®</sup> ), hyuskinbutylbromid (Buscopan <sup>®</sup> )
Preparat mot diarré*	m-opioidreceptoragonism	Loperamid* (Imocur <sup>®</sup> , Imodium <sup>®</sup> , Lopex <sup>®</sup> )
	Encefalinasinhibition	Racekadotril (Hidrasec <sup>®</sup> )
	Serotoninantagonism	Alosetron, ramosetron, cilansetron
Preparat mot konstipation*	Serotoninagonism	Prukaloamid* (Resolor <sup>®</sup> ),
	Kloridkanalaktivering	Lubiproston*
	Guanylatcyklasagonister	Linaklotid* (Constella <sup>®</sup> )
Antidepressiva medel*	Tricykliska antidepressiva	Amitriptylin* (Triptyl <sup>®</sup> , Klotriptyl mite <sup>®</sup> , Limbitrol <sup>®</sup> ), doxepin* (Doxal <sup>®</sup> )
	Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)	Citalopram* (Cipramil <sup>®</sup> , Sepram <sup>®</sup> ), escitalopram* (Cipralex <sup>®</sup> ), venlafaxin* (Efexor <sup>®</sup> ), paroxetin* (Seroxat <sup>®</sup> )
Antiinflammatorisk behandling	Mastcellstabilisering, blockering av proteasaktiverade receptorer	Kapsazepin, ketotifen
Antibiotika*	Reglering av tarmflora	Neomycin, rifaximin* (Targaxan <sup>®</sup> , Rifacol <sup>®</sup> )
Övrig farmakologi	Bindning av gallsyror	Cholestyramin (Questran <sup>®</sup> )
	Antinociception	Melatonin
Probiotika*	Balansering av tarmflora	VSL-3*, Lactobacilli*, Bifidobacteriae*
Fekal mikrobiotatransplantation	Balansering/korrigerande av tarmflora	Via näsmagsond, lavemang, koloskopi
Kost*	Minskning av fermentation	FODMAPs*
	Förbättring av tarmimmuniteten?	Kiwi
Supportiv ickefarmakologisk behandling	Psyko-terapi	Biofeedback, kognitiv beteendeterapi, hypnoterapi, avslappningsövningar
Alternativ medicin	Oklar mekanism	Akupunktur, ingefära, massage, pepparmyntsolja

Centrala och/eller lovande behandlingsalternativ är utmärkta med asterisk (\*); VSL3: Probiotikablandning bestående av sammanlagt åtta olika Lactobacillus-, Bifidobacter- och Streptococcus-arter; FODMAP: fermentable oligo-, di-, and monosaccharides and polyols.

och gasbildning som relativt vanliga biverkningar (30). Lubiproston aktiverar kloridkanaler i tarmepitelet, vilket leder till ökat flöde av klorid och vatten in i tarmkanalen. Lubiprostons biverkningar är jämförbara med linaklotids. Prukaloprid har en stark affinitet till tarmslemhinnans 5-HT<sub>4</sub>-receptorer och den har en prokinetisk effekt på flera håll i matsmältningskanalen. Den förbättrar motiliteten i ventrikeln, duodenum och kolon och effektiviserar kontraktionerna vid tarmtömning. Andelen män i prukalopridstudierna har varit otillräcklig för att läkemedlets effekt och säkerhet hos män ska kunna påvisas och därför kan läkemedlet för närvarande endast förskrivas till kvinnor. Illamående, diarré och buksmärta är de oftast rapporterade biverkningarna. I motsats till det numera återkallade prokinetiska medlet cisaprid, har prukaloprid inte konstaterats förlänga QT-tiden (31). Eftersom bulkmedel som ispaghula och osmotiska laxativ som laktulos och makrogol i de flesta fall ger en tillräcklig symtomlindring och dessutom är billiga kvarstår ändå dessa som naturliga förstahandsval vid behandling av konstipationssymtom. Tabell III sammanfattar behandlingsalternativen vid irritabel tarm.

## Sammanfattning

Irritabel tarm är en ytterst komplex störning som saknar en enkel bakomliggande orsak. Syndromets komplexitet kan väl beskrivas med svårigheterna som uppkommer i olika skeden, från första början av diagnostiken till vidare behandling och uppföljning. Dagens symtombaserade diagnostiska kriterier har utvecklats med den goda föresatsen att göra det lättare att ställa en exakt diagnos utan onödiga och kostsamma undersökningar. I praktiken ser det ut att ha gått tvärtom. De positiva diagnoskriterierna kan nämligen vara svåra att tillämpa och de flesta patienter genomgår i värsta fall flera endoskopiska och radiologiska undersökningar och otaliga läkarkonsultationer innan diagnosen slutligen kan fastställas. Efter fastställd diagnos kan det vara svårt att genomföra en konsekvent behandling när ytterligheter som dåligt tolererad evidensbaserad läkemedelsbehandling och betydande placeboeffekt av alternativa behandlingsformer kan förekomma hos samma individ.

En förutsättning för lyckad behandling är ändå att kommunikation mellan läkare och patient fungerar och att läkaren har diagnos-

och behandlingsriktlinjerna klara för sig. Irritabel tarm kan och bör i första hand både diagnostiseras och behandlas i primärvården. Det finns varken resurser eller behov för komplicerade diagnostiska uteslutningsundersökningar för den övervägande majoriteten.

## Patientfall 1:

En 26-årig kvinna kommer till primärvårdsmottagningen på grund av buksymtom. Inga sjukdomar är diagnostiserade. Anamnestiskt inga operationer, inga graviditeter, inga regelbundna medicineringar. Patienten är slank med ett BMI på 20. Menstruationscykeln är regelbunden. Det aktuella problemet är en mot kvällen förvärrad buksvullnad, buksmärta och oregelbunden tarmtömning. Avföringen är i regel hård. Symtomen har varat i flera år med en klar förvärring under de senaste månaderna. Sporadisk användning av fibertillägg har möjligen haft en lindrig effekt på symtomen. Patienten har inte märkt något klart samband mellan födoämnen och symtomen. På grund av förstoppning och buksmärta var hon tvungen att besöka sjukhusjouren för ett par veckor sedan; situationen lättade efter lavemang. Bukröntgen visade koprostas, laboratoriefyndet var normala och toucheringsfyndet efter lavemang var normalt. Vilka kunde utrednings- och behandlingsstrategierna vara?

## Diskussion till patientfall 1:

Patientens habitus talade mot hypotyreos, hyperparatyreos eller hypokortisolism och TSH-, kalcium- och elektrolytnivåerna var alla normala. Patientens måltids- och arbetsrytm visade sig vara mycket oregelbunden. Inga grundläggande dietfel kunde påvisas. Symtomen passade in på konstipationsdominerad irritabel tarm (IBS-C). Hon informerades om sambandet mellan FODMAPs och funktionella bukbesvär, varefter rekommendationen blev att öka fiberintaget med att regelbundet i första hand använda bulkmedel (ispaghula) och i andra hand laktulos eller makrogol. Hon fick också lov att tillfälligt använda natriumpikosulfat. Vikten av ett tillräckligt vätskeintag och en regelbunden tarmtömningsrutin poängterades. Inga endoskopier programmerades. Situationen korrigerades gradvis, men inte helt och hållet, efter att patienten motiverats till ökat fiberintag och regelbundnare vanor. Om inte situationen i framtiden underlättas

och patienten bevisligen använder tillräckligt med fibrer/osmotiska laxativ, kunde en mer systematisk näringsterapeutisk utredning göras och linaklotid eller prukaloprid provas.

### Patientfall 2:

En 72-årig kvinna besöker hälsostationen p.g.a. svår vattnig diarré. Hon har kandesartanbehandlad hypertension, tyroxinsubstitution och regelbunden användning av NSAID mot allehanda smärtor. Den vattniga diarrén har varit oförändrad under de två senaste månaderna. Inget blod har synts avföringen. Antalet tarmtömningar har varit 5–10 per dygn. Varken buksmärter eller viktninskning har förekommit. Patienten har aldrig varit med om något liknande förut. Inga ändringar har gjorts i medicineringen och inga antibiotikakurer har skrivits ut det senaste året. Inga kolonkarcinomer har påträffats i den närmaste släkten. Normala värden för hemoglobin, TSH och laktasaktivitet samt låga transglutaminas- och gliadinpeptidantikroppar konstateras. Avföringsodlingarna är negativa. Däremot är det fekala kalprotektinet något förhöjt, 120 µg/g (referensvärde < 100 µg/g). Allmäntillståndet på mottagningen är gott. Vilka är utrednings- och behandlingsstrategierna?

### Diskussion till patientfall 2:

Eftersom risken att insjukna i kolorektal cancer stiger markant med åldern, kräver förändrad tarmfunktion hos en äldre person endoskopiska utredningar. Patienten genomgick koloskopi med de makroskopiska fynden normal tarmslemhinna och lindrig sigmoidivertikulos. Tarmbiopsierna avslöjade en lymfocytdominerad inflammation i kolonslemhinnan, vilket tydde på lymfocytkolit. Patienten fick rådet att börja använda bulkmedel (ispaghula) regelbundet och vid behov loperamid. Symtomen gick snabbt över och vid kontrollen fyra månader senare mådde patienten bra. Helt återställd var tarmfunktionen inte med i snitt två tarmtömningar halvmjuk avföring per dygn. Hon råddes fortsätta med behandlingen.

Lymfocytkolit och kollagenkolit är mikroskopiska koliter och kan därmed upptäckas endast vid histologisk undersökning av tarmslemhinnan. Speciellt hos yngre personer blir antagligen en och annan lindrigare mikroskopisk kolit odiagnostiserad och behandlad som irriterbar tarm. Det sker sällan någon skada om behandlingsresponsen är bra. Dessa

koliter saknar maligniseringspotential och sjukdomsförloppet är fluktuerande och därför har grundbehandlingen oftast som primärt mål att lindra symtomen med hjälp av loperamid och bulkmedel. Vid svårare symtom kan även en peroral budesonidkur användas. I fall som detta får symptomatisk behandling dock inte påbörjas utan adekvata utredningar, eftersom en sådan markant förändring av tarmfunktionen kan vara en följd av flera organiska sjukdomar såsom maligniteter, gallsyre diarré, celiaki, (iatrogen) hypertyreos, ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Den mest logiska förklaringen till patientens lindrigt förhöjda kalprotektinnivå kunde vara hennes användning av NSAID. Preparaten kan irritera matsmältningskanalens slemhinna med lokal neutrofilaktivering som följd. Trots att kalprotektinet är ett neutrofilprotein, kan det också ibland stiga något vid lymfocytkolit. Sigmoidivertikulosen har inget samband med symtomen.

**Clas-Göran af Björkesten**  
clas-goran.af.bjorkesten@hus.fi

*Inga bindningar*

### Referenser

1. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480–91.
2. Kang JY. Systematic review: the influence of geography and ethnicity in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:663–676.
3. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:991–1000.
4. Hillilä MT, Färkkilä MA. Prevalence of irritable bowel syndrome according to different diagnostic criteria in a non-selected adult population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:339–345.
5. Hillilä MT, Färkkilä MA. Societal costs for irritable bowel syndrome—a population based study. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:582–591.
6. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377–90.
7. Chang FY. Irritable bowel syndrome: the evolution of multidimensional looking and multidisciplinary treatments. *World J Gastroenterol* 2014;20:2499–14.
8. Posserud I, Ersryd A, Simrén M. Functional findings in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2006;12:2830–38.
9. Gras B, Magge S, Bloom A, Lembo A. Motility disorders of the colon and the rectum. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29:66–71.
10. Shekhar C, Monaghan PJ, Morris J, Issa B, Whorwell PJ, Keevil B, Houghton LA. Rome III functional constipation and irritable bowel syndrome with constipation are similar disorders within a spectrum of sensitization, regulated by serotonin. *Gastroenterology* 2013;145:749–757.
11. Elsenbruch S, Orr WC. Diarrhea- and constipation-predominant IBS patients differ in postprandial autonomic and cortisol response. *Am J Gastroenterol* 2001;96:460–466.
12. Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Methods to assess visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;303:G141–G154.



- 
13. Whitehead WE, Palsson OS, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* 2002;122:1140–56.
  14. Ellingson BM, Mayer E, Harris RJ, Ashe-McNally C, Naliboff BD, Labus JS, Tillisch K. Diffusion tensor imaging detects microstructural reorganization in the brain associated with chronic irritable bowel syndrome. *Pain* 2013;154:1528–41.
  15. Agraval A, Whorwell PJ. Review article: abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders - epidemiology and exploration of possible mechanisms. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:2–10.
  16. Schey R, Rao SS. Lubiprostone for the treatment of adults with constipation and irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2011;56:1619–25.
  17. Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, Sampson JE, Chen J, Blaszyk H, Crowell MD, Sharkey KA, Gershon MD, Mawe GM, Moses PL. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:1657–64.
  18. Camilleri M. Genetics of human gastrointestinal sensation. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:458–466.
  19. Sekirov TD, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90:859–904.
  20. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota - masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:227–238.
  21. Nagalingam NA, Lynch SV. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:968–984.
  22. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, Verdu EF, Whorwell PJ, Zoetendal EG. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013;62:159–176.
  23. Cash BD. Review: Emerging role of probiotics and microbials in the management of irritable bowel syndrome. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1405–15.
  24. Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, Svedlund J, Abrahamsson H, Bengtsson U, Björnsson ES. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001;63:108–115.
  25. Barrett JS, Gibson P. Clinical ramifications of malabsorption of fructose and other short-chain carbohydrates. *Pract Gastroenterol* 2007;53:51–65.
  26. Pitz M, Cheang M, Bernstein CN. Defining the predictors of the placebo response in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:237–247.
  27. Laatikainen R, Hillilä MT. Onko ärtyvän suolen oireyhtymän ruokavaliohoito selkiytymässä? - Fermentoituviien hiilihydraattien rajoituksella lupaavia tuloksia. *Finlands Läkartidning* 2012;67:2377–82.
  28. Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? *Neurogastroenterol Motil* 2014;Nov 25. doi: 10.1111/nmo.12479. [Epub ahead of print].
  29. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Quigley EM, Task Force on the Management of Functional Bowel Disorders. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014;109 Suppl 1:S2–S26.
  30. Quigley EM, Tack J, Chey WD, Rao SS, Fortea J, Falques M, Diaz C, Shiff SJ, Currie MG, Johnston JM. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C - a pre-specified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:49–61.
  31. Ke M, Tack J, Quigley EM, Zou D, Choi SC, Leelakusolvong S, Liu A, Kim J. Effect of prucalopride in the treatment of chronic constipation in Asian and non-Asian women: a pooled analysis of 4 randomized, placebo-controlled studies. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:458–468.

---

## Summary

### ***Irritable bowel – pathophysiology, diagnostics, and treatment***

*Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disorder causing chronic and sometimes disabling abdominal symptoms such as abdominal pain, bloating, diarrhea, and constipation. The exact pathogenesis of IBS is unknown. Traditional explanations, such as disturbed gut motility, visceral hypersensitivity, and altered gut-brain interaction have recently been complemented with theories such as inflammation, genetics, immunological mechanisms, altered gut microbiota, dietary factors, and enteroendocrine cell mechanisms. Since no cure exists, treatment strives to diminish symptoms and improve quality of life. This review aims to provide updated insight into pathophysiological mechanisms, diagnostics, and treatment strategies.*