

Henrik Sjövall, professor, överläkare, sektionen för medicinsk gastroenterologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg (henrik.sjovall@medfak.gu.se)

Serotonin kan vara nyckeln till behandling av den »irritabla tarmen«

■ Upp till en fjärdedel av befolkningen i i-länderna lider av s k »funktionella mag-tarmbesvär«, men bara en minoritet söker läkare, bl a för att de vet att vi har väldigt lite att erbjuda i form av effektiv medicinsk behandling [1-3]. Detta gäller i synnerhet vid tarmbesvär, det vi idag kallar »irritabel tarm« (irritable bowel syndrome, IBS) [4], ett tillstånd för vilket symtomkriterierna sammanfattas i Fakta 1 [5]. I och med identifieringen av *Helicobacter*infektionen har ulkussjukdomen blivit principiellt botbar, och läkemedelsindustrins uppmärksamhet har nu vänts i andra riktningar, med IBS som ett uppenbart blickfång. Med tanke på sjukdomens höga prevalens, inte minst i betalningsstarka i-länder, skulle ett preparat för långtidsbehandling av denna »dolda« folksjukdom ha en enorm ekonomisk potential.

5-HT-analoger inte helt ofarliga

Till helt nyligen fanns det två nya substanser med indikation IBS som var under utvärdering av läkemedelsmyndigheterna i Europa: alosetron och tegaserod. Bägge preparaten utövar sin effekt via serotonin(5-HT)-receptorer i tarmen. I samband med ett symposium på läkarstämman förra året (»Nya farmakologiska behandlingsmetoder vid funktionella tarmbesvär (IBS) – indikationer och kostnadseffektivitet«) annonserades oväntat att det ena preparatet, alosetron, dragits tillbaka på grund av biverkningar. Ett annat preparat som verkar via 5-HT-receptorer, cisaprid, granskas också för närvarande av läkemedelsmyndigheterna på grund av arytmibiverkningar i form av torsade de pointes.

Uppenbarligen är 5-HT-analoger inte helt ofarliga, och litteraturen kring serotoninets (5-HT:s) effekter på mag-tarmkanalen är komplicerad, svåröverskådlig och delvis motsägelsefull. Huvudsyftet med denna medicinska kommentar är att kort informera om det man vet om patofysiologin vid IBS, med tonvikt på 5-HT:s eventuella roll, en kunskap som krävs för att man kritiskt skall kunna värdera effekter, risker och förklaringsmodeller för aktuella och kommande IBS-preparat.

Patofysiologi

Patofysiologin vid IBS är inte klarlagd, men rent fenomenologiskt verkar en betydande andel av patienterna vara »ömtarmade«, dvs lida av s k visceral hyperalgesi [6, 7]. Denna kan framprovoceras exempelvis genom att man blåser upp en bal-

SAMMANFATTAT

Funktionella tarmbesvär, »irritable bowel syndrome« (IBS), är mycket vanliga, men tyvärr saknas idag effektiv farmakologisk terapi.

En 5-HT-agonist, tegaserod, med indikationen förstoppningsdominerad IBS granskas för närvarande av läkemedelsmyndigheterna och kommer vid godkännande att lanseras i Sverige till hösten.

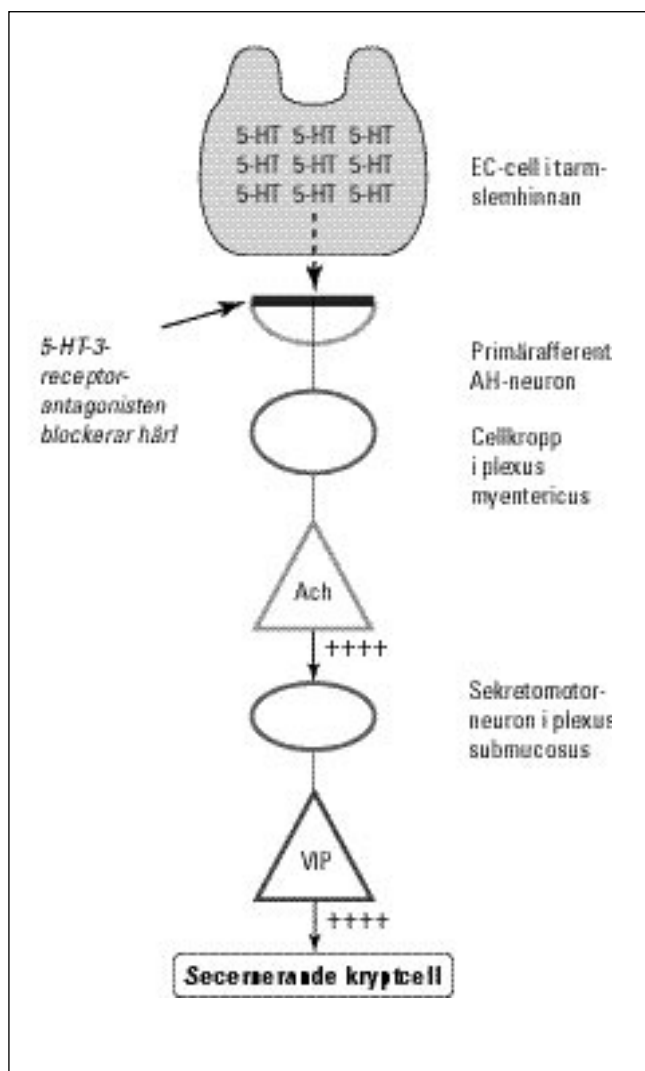
Läkarkåren bör kritiskt värdera dokumentationen för aktuella och kommande 5-HT-analoger. Ett antal 5-HT-analoger har – med varierande framgång – prövats som behandling vid funktionella mag-tarmbesvär.

Tre problem finns avseende dokumentationen: en genomgående hög placeboeffekt (upp till 50 procent), tendenser till »indikationsglidningar« (bl a beroende på oklarheter i förklaringsmodellerna) och sena myndighetsingripanden på grund av allvarliga biverkningar.

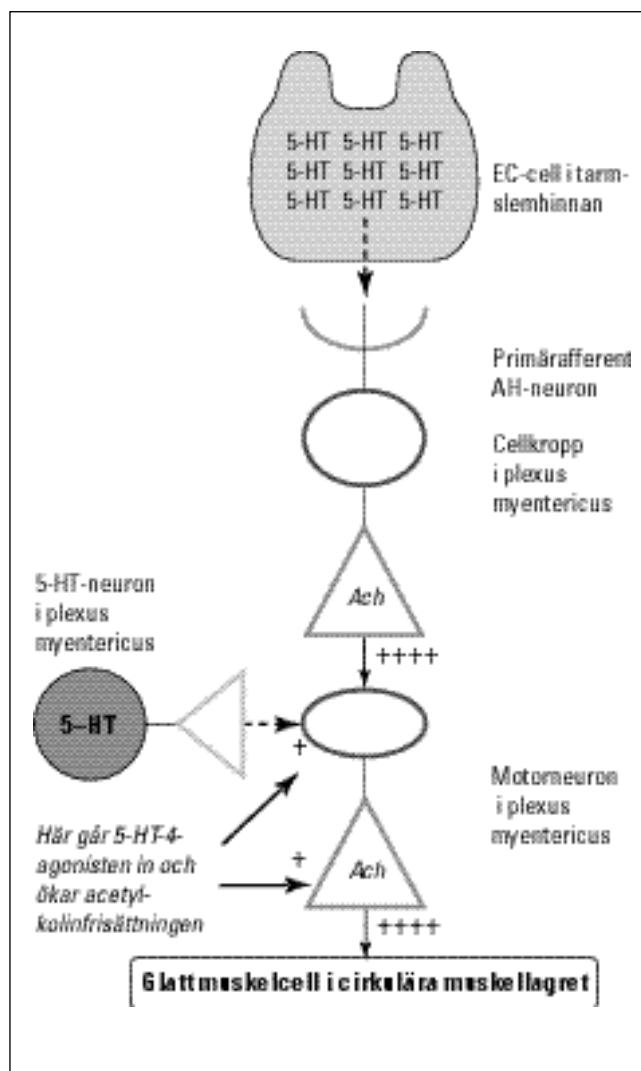
Det finns ett stort behov av nya, effektiva och ofarliga läkemedel vid IBS. För framgång krävs, utöver solid dokumentation och invändningsfri säkerhetsprofil, en kraftfull utbildningssatsning, gärna i samarbete mellan läkarkår, industri och granskande myndigheter.

long i tarmlumen. IBS-patienterna som grupp signalerar obehag vid lägre ballongtryck än friska och upplever också större obehag än friska vid en viss distensionsgrad. Detta fenomen beror inte på en ökad styvhet i tarmväggen, utan avspeglar en ökad känslighet i de sensoriska systemen. Det är oklart om störningen sitter på receptornivå, på neuronal nivå eller på ryggmärgsnivå, men det sistnämnda verkar mest sannolikt [8].

I djurmodeller har man också kunnat visa att en konsekvens av ihållande aktivering av fysiologiska spinala reflexbågar är sänkta trösklar för aktivering av spinala smärtaffe-



Figur 1. En förklaringsmodell för effekten av 5-HT-3-antagonister på tunntarmssekretion. 5-HT frisatt från enterokromaffina celler (EC) i slemhinnan aktiverar normalt primärafferenter via 5-HT-3-receptorer. Primärafferenterna aktiverar i sin tur, via ett antal mellansteg som inkluderar åtminstone en nikotinerg synaps, sekretomotorneuron som frisätter VIP och stimulerar kloridsekretion från kryptorna. 5-HT-3-receptorantagonister hämmar sekretionen genom att blockera förbindelsen mellan EC-cellen och det primärafferenta neuronet.



Figur 2. En förklaringsmodell för effekten av 5-HT-4-agonister på tunntarms- och kolonmotorik. 5-HT-neuron fungerar som ett slags »gain setter«, dels genom att inducera långsamma EPSP:er, dels genom prejunktionell facilitering av de kolinerga neuronerna.

ILLUSTRATIONER: PIROSKA VON GEGERFELT

renter. Den sänkta smärtröskeln kvarstår i vissa modeller även efter det att den fysiologiska »överstimuleringen« upphört. Man har förknippat detta med den kliniska observationen att IBS ibland debuterar i anslutning till exempelvis en akut gastroenterit [9].

Fenomenet visceral hyperalgesi skulle alternativt kunna bero på en ökad smärtpåverkan sekundär till en centralnervös störning. Sålunda har man med isotoptekniker kunnat visa att genomblödningmönstret i hjärnan vid en viss sensorisk stimulering är olika hos kontroller och IBS-patienter, vilket talar för skillnader i aktiveringsmönstret för centrala ban-system [10]. Man har även funnit en modusspecificitet i hyperalgesin; i en ofta citerad studie var t ex den kutana smärtröskeln till och med högre hos IBS-patienterna än hos kontroller [11].

Den här typen av mekanismer utgör för närvarande »huvudspåret« vad gäller patofysiologin vid IBS. Man skall dock komma ihåg att det faktiska experimentella underlaget är relativt svagt – det är långt ifrån alltid man kan påvisa hyperal-

gesi, trots uttalade symtom. Det är också oklart varför vissa patienter dessutom drabbas av diarrébesvär (s k diarrédominerad IBS) eller förstoppning (förstoppningsdominerad IBS). Det verkar med andra ord sannolikt att hyperalgesihypotesen inte är sista ordet när det gäller patofysiologin vid IBS.

Fyra receptortyper

Det finns åtminstone fyra typer av 5-HT-receptorer som skulle kunna bidra till att generera såväl hyperalgesi som störningar i tarmens motorik och sekretion. 5-HT-receptorerna i centrala nervsystemet är huvudsakligen av 5-HT-1- och 5-HT-2-typ, men det finns också centrala 5-HT-3-receptorer, exempelvis i kräkcentrum [12]. Den största mängden 5-HT i kroppen finns emellertid inte i CNS utan i specialiserade celler i tarmslemhinnan, de s k enterokromaffina cellerna (EC) [13, 14]. Deras fysiologiska funktion är oklar, men det finns data som talar för att de fungerar som sensorer, dvs en länk mellan lumeninnehållet och det enteriska nervsystemet.

I en klassisk studie [15] har man sålunda visat att de frisät-

II Fakta 1

Rom-II-kriterierna för IBS

Som nödvändig förutsättning gäller frånvaro av andra strukturella eller metabola abnormiteter som kan förklara symtomen.

Diagnoskriterier: Åtminstone tolv veckor (som inte behöver infalla i en följd) under det föregående året av obehag från buken eller buksmärtor som uppfyller två av nedanstående tre kriterier:

- Obehagen/smärtorna lindras av tarmtömning; och/eller
- Debuten åtföljs av en förändring i avföringsfrekvensen; och/eller
- Debuten åtföljs av en förändring i avföringskonsistens/-utseende.

Stödjande symtom: Ett eller flera av följande symtom vid åtminstone en fjärdedel av tillfällena eller dagarna är vanligtvis närvarande och kan användas för att identifiera olika subgrupper av IBS. De är inte nödvändiga för att ställa diagnosen, men bidrar till att försäkra läkaren om att det är tarmen som är källan till de abdominella smärtorna. Ju fler symtom, desto säkrare diagnos:

- Onormal tarmtömningsfrekvens (>3/dag eller <3/vecka).
- Onormal avföringskonsistens (klumpartad/hård eller lös/vattnig).
- Onormal tömning (krystning, »urgency« eller känsla av ofullständig tömning).
- Slemtillblandning.
- Flatulens eller känsla av uppblåsthet eller buksvullnad.

ter 5-HT som svar på mekanisk stimulering. 5-HT från EC-cellerna aktiverar i sin tur primärafferenter (korta känselnerver inom själva tarmväggen), som bidrar till kontrollen av både motorik och sekretion (Figur 1) [13]. (Några neurofysiologiska termer har sammanställts i Fakta 2.) Svenska forskare har visat att överstimulering av den intramurala, 5-HT-medierade sekretoriska reflexen leder till kraftig tunntarmssekretion, vilket bidrar till de stora vätskeförluster som ses i flera experimentella diarrém modeller, bl a kolerasekretion [16]. Alla experimentella diarrém modeller verkar dock inte gå att påverka med 5-HT-blockad [17].

5-HT:s effekter på intramurala afferenter blockeras, lite beroende på segment och species, av 5-HT-3 och/eller 5-HT-4-receptorantagonister. Det finns även data som talar för att ytterligare en receptor, 5-HT-1p, kan vara inblandad i svaret [13]. 5-HT-innehållande neuron kan också bidra till att modulera aktiviteten i primärafferenterna längre distalt, på ganglienivå (Figur 2). Den effekten beror på att 5-HT som frisätts från interneuron i ganglielagret kan inducera s k långsamma EPSP:er (Fakta 2), som vid ett visst givet sensoriskt stimulus gör det mer sannolikt att det sensoriska neuronet fyrar [18]. Neuronalt frisatt 5-HT fungerar alltså som ett slags »känslighetsrätt« för de sensoriska neuronerna. Receptormekanismen bakom just den effekten är inte helt klarlagd; sannolikt bidrar flera olika receptorer [13].

Systemet med en 5-HT-medierad sensorisk signal är på intet sätt unikt för tarmslemhinnan. Ett liknande arrangemang finns även i magsäcken, där 5-HT, här via en 5-HT-3-receptor, aktiverar vagala afferenter från antrum [19]. Den goda effekten av 5-HT-3-receptorblockerare på cytotostatiskt illamående tillskrivs blockad av just den mekanismen [20].

Även kolonslemhinnan innehåller rikligt med EC-celler, men de flesta av dessa sitter i kryptorna, utan direktkontakt med lumen. Aktiviteten och reflexsvaren i de intramurala sekretoriska neuronerna verkar också skilja sig markant mellan tunntarm och kolon [21].

5-HT finns även i det enteriska nervsystemets motorneuron och bidrar där till den descenderande (nedåtgående) komponenten av den peristaltiska reflexen, ett propulsivt motor-mönster som utlöses av bl a distension [13]. 5-HT utövar här sin effekt genom att depolarisera postsynaptiska neuron, vilka i sin tur kan vara av antingen excitatorisk eller inhibitorisk typ. Även här kan substansen alltså fungera som en förstärkare, »gain-setter«, av aktiviteten i andra, både kolinerga och icke-kolinerga, neuron [22] (Figur 2). Facilitering av kolinerg aktivitet anses också förklara 5-HT:s »prokinetiska« effekter på magsäcken [23]. 5-HT utlöser peristaltisk aktivitet även i kolon, via både 5-HT-3- och 5-HT-4-receptorer [24]. På människa verkar 5-HT-4-effekten dominera [25].

Komplicerad »vågmekanik«

För att förstå 5-HT:s roll i regleringen av tarmens motilitet måste man också ha klart för sig att det handlar inte bara om stark eller svag muskelsammandragning utan även om effekter på en mycket komplicerad »vågmekanik«, med reglering av vågriktning, fortledningshastighet och fortledningssträcka, parametrar som är väl så viktiga som vågamplituden. I tunntarmen har man sålunda två »huvudprogram«, ett faste-program, som är cykliskt, och ett födoprogram med intermittent, submaximal motoraktivitet. 5-HT-3-receptorblockad minskar sannolikheten för gastrisk fas III av fasterytmen (maximal motorisk aktivitet) [26], men har också komplexa och svårtolkade effekter på födorytmen.

Mekanismerna bakom 5-HT:s »mönstergenererande effekter« är fortfarande i stort sett okända. Fortledning av vågor kräver descenderande excitation, och det är möjligt att 5-HT-4-agonisternas propulsiva effekter beror på facilitering av den mekanismen. Hypotesen är svårtestad, eftersom vågpropagation av tekniska skäl är svår att studera med elektrofysiologiska tekniker.

Sammanfattningsvis kan man sålunda tänka sig att 5-HT bidrar till patofysiologin vid IBS på åtminstone fyra principiellt olika sätt:

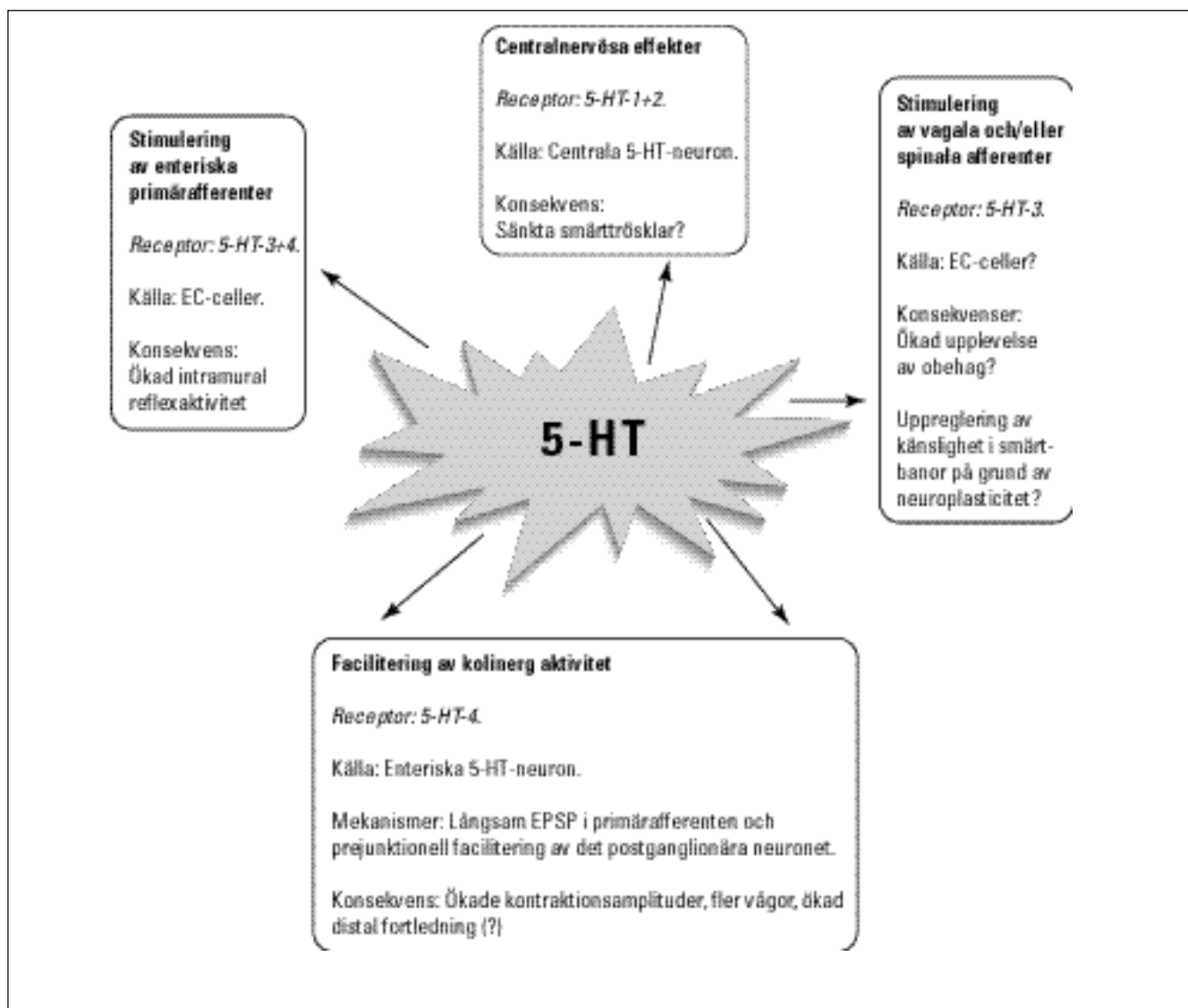
- genom en centralnervös effekt i hjärna eller ryggmärg (5-HT-1 eller 2),
- genom att aktivera sensoriska vagala och/eller spinala afferenter (5-HT-3),
- genom att aktivera och uppreglera enteriska primärafferenter (5-HT-3 eller 5-HT-4),
- genom att öka amplituden och underlätta propagationen av vågor (5-HT-4) (Figur 3).

Vi skall nu systematiskt gå igenom några substanser och läkemedel som ingriper på olika nivåer i systemet.

Depressionsmedicinerna

Våra vanligaste depressionsmediciner, såväl klassiska tricykliska antidepressiva som de nyare mer selektiva SSRI-preparaten, är till varierende grad serotoninupptagshämmare, vilket skapar förutsättningar för ökad aktivering av centrala 5-HT-1- och 5-HT-2-receptorer. Klassiska tricykliska har faktiskt en viss dokumenterad effekt vid IBS [27], och prövas ibland i svåra fall.

Tyvärr begränsas användningen av biverkningar, och preparaten är ofta direkt olämpliga vid dominerande förstoppningsbesvär. Med tanke på gynnsamma effekter av klassiska tricykliska verkar det ju tilltalande att pröva SSRI-preparaten



Figur 3. Några tänkbara mekanismer bakom 5-HT:s roll vid IBS: centralnervösa effekter, stimulering av vagala/spinala afferenter, stimulering av enteriska primärafferenter och facilitering av kolinerg aktivitet. För varje mekanism anges receptor, källa till 5-HT och huvudsakliga effekter på systemet.

på samma indikation, men av någon anledning finns det mycket få kliniska studier gjorda med den frågeställningen. Huruvida detta beror på avsaknad av effekter eller ej är oklart.

Sumatriptan

Det har också gjorts försök att lansera sumatriptan, en 5-HT-1-d-agonist med indikation migrän, som behandling vid funktionell dyspepsi. Substansen har prövats i små, okontrollerade serier och man har sett goda effekter på framför allt tidig mättnadskänsla [28].

Det är fortfarande oklart om effekten är central eller perifer, och det finns inga studier som visar effekt av sumatriptan vid IBS.

Cisaprid

Ett etablerat läkemedel som verkar via 5-HT-receptorer är cisaprid. Det är en partiell 5-HT-3-antagonist men också en partiell 5-HT-4-agonist [29]. Preparatet marknadsförs som ett »prokinetikum«, eftersom det i djurmodeller ökar både amplituden och frekvensen av motorikvågor. Som visas i den färskaste SBU-rapporten [1] är dock dokumentationen för en gynnsam effekt vid funktionell dyspepsi svag eller obefintlig. Ci-

saprid verkar dock ha en viss effekt vid gastropares, men kopplingen till objektiva mätresultat (exempelvis effekter på magsäckstömning) är dålig, vilket antyder att effekten snarare utövas på sensoriska system.

Cisaprid i höga doser har tyvärr visat sig kunna ge upphov till allvarliga ventrikulära arytmier av torsade de pointes-typ, vilket lett till inskränkningar i forskrivningsrätten i USA. På uppdrag av den europeiska läkemedelskommittén CPMP pågår för närvarande en sk paragraf 12-utredning, som förväntas leda till liknande åtgärder även i Europa. Cisaprid saknar dokumenterad effekt vid IBS.

Alosetron

Därmed är vi framme vid de nya 5-HT-analogerna alosetron och tegaserod. Alosetron, som under ett drygt år var ute på marknaden i USA, är en partiell 5-HT-3-antagonist. Preparatet har visat sig ha en måttlig men statistiskt säkerställd effekt på diarrédominerad IBS, dock bara hos kvinnor [30]. Mekanismen bakom den könsberoende effekten är oklar, men man vet å andra sidan inte heller varför IBS är så mycket vanligare hos just kvinnor.

Ett problem i sammanhanget är att mellan 30 och 50 pro-

II Fakta 2

Det enteriska nervsystemet: några viktiga termer

Enteriska nervsystemet: Tarmens eget nervsystem. De viktigaste signalsubstanserna är acetylkolin, takykininer, vasoaktiv intestinal polypeptid (VIP), kväveoxid (NO), 5-HT, somatostatin, enkefalin.

Peristaltiska reflexen: Ett stereotypt reflexmönster bestående av proximal kontraktion och distal relaxation. Kontraktionen medieras sannolikt av Ach + takykininer, relaxationen av VIP + NO.

Primärafferenter: Sensoriska neuron som ligger helt inom tarmväggen. Elektrofysiologiskt benämns de AH-neuron eftersom aktivering följs av en typisk efterhyperpolarisering. AH-neuron kan öka sin retbarhet om de utsätts för en långsam EPSP.

S-neuron: En neurontyp som karakteriseras av snabba svar på stimulering. Efferenta neuron och interneuron, oftast kolinerga med nikotinerg transmission.

fEPSP: Snabb, »fast«, excitatorisk postsynaptisk potential. fEPSP:erna utgör informationsbitarna i enteriska nervsystemet. De ger en liten, kortvarig minskning av membranpotentialen (depolarisering). Om man samtidigt får tillräckligt många fEPSP:er uppnås tröskeln för aktionspotential, och neuronet fyrar.

sEPSP: Långsam, »slow«, EPSP. En långvarig depolarisering av neuronet som på det sättet förs närmare tröskeln för fyrning. En sEPSP gör alltså ett sensoriskt neuron »hyperreaktivt«.

Prejunktionell facilitering: Modulering av transmittorfrisättning på synapsnivå genom ökad frisättning av den primära transmittorn, exempelvis acetylkolin.

Födömönster: Det motorikmönster som ses efter födointag. Karakteriseras av intermittent, submaximal motoraktivitet med statistiskt sett högre frekvens proximalt än distalt. Kallas också för segmentation.

Fastemönster: Ett »motorprogram« som aktiveras i fasta. Programmet är cykliskt och migrerar långsamt ned genom mag-tarmkanalen. Programmet avslutas av en kort period (5–10 minuter) av maximal motoraktivitet (fas III), som sedan alltid följs av motorisk tystnad (fas I). Ett annat ord för fastemönstret är det migrerande motorkomplexet (MMC).

cent av patienterna blir bättre redan på placebobehandling. Skillnaden mellan antalet patienter med »adequate symptom relief« efter behandling med placebo respektive alosetron har visat sig vara måttlig, 15–20 procent, men lagd ovanpå den stora placeboeffekten innebär detta att minst två av tre patienter upplever förbättring [31]. Att det verkligen rör sig om ett terapeutiskt svar stärks av det faktum att symtomen hos dessa »responders« vid utsättning snabbt återgår till ursprungsnivå.

Det som gjorde att alosetron fick dras tillbaka var biverkningsproblem. Det första bekymret var ischemisk kolit, ett ovanligt tillstånd som beror på nedsatt blodförsörjning i tarmslimhinnan [Glaxo-Wellcome, pers medd]. 5-HT är i sig en

vasodilaterare i tarmen, så det finns teoretiska förutsättningar för ett orsakssamband [32]. Det som avgjorde saken var att man dessutom hade några fall av tarmobstruktion, »fecal impaction«, med dödlig utgång. Med hänsyn till dessa allvarliga (men sällsynta) biverkningar valde Glaxo-Wellcome att dra tillbaka preparatet från USA-marknaden och samtidigt avbryta registreringsprocessen i Europa.

Tegaserod

Tegaserod, som för närvarande ligger för granskning hos både amerikanska och europeiska läkemedelsmyndigheter, är en partiell 5-HT-4-agonist [33]. Sökt indikation för tegaserod är förstoppningsdominerad IBS. Liksom för alosetron är effekten måttlig, en 10–25-procentig ökning av andelen »responders« utöver de 40–50 procent som svarar på placebo. Eller, uttryckt ur »patientperspektiv«: tre av fyra upplever effekt av behandlingen.

Den vanligaste biverkningen är diarréer. Mekanistiskt verkar det rimligt att tegaserod, en partiell 5-HT-4-agonist, kan ha en prokinetisk effekt genom att utlösa peristaltisk aktivitet och/eller underlätta fortledning av vågor. Orsaken till effekten på smärta/obehag är emellertid oklar. Ett djurexperimentellt arbete i form av ett »abstract« antyder att man av någon anledning får en selektiv blockad av smärtafferenter i kolon [34]. Tegaserodeffekten verkar sätta in något snabbare än den för alosetron, och besvären återkommer även här vid utsättning. Det verkar därför sannolikt att man kommer att rekommendera långtidsbehandling. På biverkningssidan finns ännu inga allmänt tillgängliga data, men med tanke på tidigare bakslag kommer myndigheterna säkerligen att vara på alerten.

Prucaloprid

Jag avslutar den här genomgången med att även nämna prucaloprid, en relativt ren 5-HT-4-receptoragonist som primärt troligen kommer att lanseras enbart som ett laxantium. Prucaloprid aktiverar de distalt migrerande kolonvågor som normalt föregår tarmtömning [35, 36]. Det är ännu oklart huruvida prucaloprid i likhet med andra motorikstimulerande preparat ger upphov till toleransutveckling, och det finns ännu inget som talar för att prucaloprid har effekt vid IBS. Även här finns det skäl att tro att myndigheterna kommer att vara lyhörda för biverkningar, särskilt torsade de pointes.

Vilka är frågetecknen?

Det finns en hel del frågetecken kring förklaringsmodellerna för flera preparat i gruppen. Cisaprid har visserligen en prokinetisk effekt, men den verkar inte vara relaterad till symtomsvaret. Den konsberoende effekten av alosetron är också förbryllande. Och när det gäller tegaserod kan man tycka att eftersom 5-HT-4-receptoragonister anses aktivera primärafferenter är det konstigt att den partiella 5-HT-4-agonisten tegaserod minskar smärtorna vid IBS, medan den fulla agonisten prucaloprid inte verkar ha denna effekt.

Den enda rimliga förklaringen till dessa diskrepanser är att man har simultana effekter på flera nivåer i systemet (Figur 3). Nettoeffekten för den enskilde patienten blir då beroende av vad som är huvudproblemet: centralnervösa mekanismer, störd aktivitet i primärafferenter, ökad retbarhet i spinala smärtbanor, låga/höga kontraktionsamplituder eller störd vågmekanik. Eftersom det idag inte finns några objektiva test för att förutsäga terapisvar i det enskilda fallet hamnar man med nödvändighet i en situation med »provbehandling«, vilket förstås är olustigt med tanke på kombinationen av ett måttligt terapisvar och en placeboeffekt på upp emot 50 procent.

Detta leder fram till en lite provokativ fråga: Finns det bättre sätt för myndigheter och läkarkår att hantera denna typ av preparat? Exemplet cisaprid och alosetron illustrerar att da-

gens system inte alltid är tillfyllest. Betonas skall att en låg »effekt-/placebokvot« på intet sätt är unik – ett liknande mönster ses t ex för de väletablerade SSRI-preparaten, men med den viktiga skillnaden att de inte belastas av motsvarande biverkningsproblematik. Man drar sig i det sammanhanget också osökt till minnes zelmid, en föregångare till SSRI-preparaten som utvecklades av Hässle i samarbete med vår nobelpristagare Arvid Carlsson. Zelmid fick också dras tillbaka i lanseringsfas på grund av allvarliga neurologiska senbiverkningar.

Tyvärr verkar det ibland vara så, att vissa sällsynta men allvarliga biverkningar kräver »fullskalig lansering« för att komma upp i ljuset. Och när det sker är myndigheternas budskap tydligt: detta är inte acceptabelt! Någon enkel lösning på det problemet är svårt att se.

Avgränsa målpopulationen

Det finns emellertid annat vi kan lära oss av turerna kring cisaprid och alosetron: att avgränsa målpopulationen. Enligt företaget bakom cisaprid (Janssen-Cilag) har de flesta fallen av arytm i samband med cisapridbehandling inträffat hos multipelsjuka patienter med känd hjärtsjukdom som fått höga doser av preparatet. Det är också möjligt att det i vissa av fallen av ischemisk kolit vid alosetronbehandling i själva verket rörde sig om en primär feldiagnos. Särskilt vid svår, diarrédominerad IBS är det svårt att enbart på basen av anamnesen utesluta organiska diarrésjukdomar som kollagen kolit eller gallsaltmalabsorption. Uppenbarligen finns här ett stort utbildningsbehov.

Även när det gäller fallen av »fecal impaction« kan det ha rört sig om felaktigt patienturval. Förstoppning är ju en känd och förutsägbar biverkning av alosetron, och om preparatet sätts in på patienter med blandsymtomatologi är det inte konstigt att man kan få den typen av effekter. För att rätt patienter skall få behandling krävs således inte bara att de får korrekt diagnos IBS, utan också att man kan värdera både typen och valören av deras funktionella symtomatologi. Återigen: Här behövs utbildning!

Stort utbildningsbehov

Glädjande nog har företaget bakom tegaserod (Novartis) insett behovet av utbildning och har hjälpt till att finansiera ett ambitiöst nationellt utbildningspaket baserat på ett vårdprogram framtaget av Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Göteborgs och Södra Bohusläns primärvård (finns på www.sahlgrenska.se). Utbildningen består av tre delar: träning i att på ett kostnadseffektivt sätt leta efter »organiska« diagnoser, uppdatering kring IBS (inkluderande patientinformation) och, som avslutning, praktisk träning på en stor falldatabas omfattande över hundra patientfall med såväl funktionella som organiska diagnoser.

Utbildningspaketet kommer att spridas över landet från centra i Umeå, Stockholm, Karlskoga, Göteborg och Malmö. Det finns uppenbarligen ett stort behov av effektiva och ofarliga preparat mot IBS, vår »dolda folksjukdom«. Det förefaller också klart att vägen framåt går via utbildning. Om den också går via det inte bara snåriga utan också synbarligen minnerade 5-HT-fältet återstår att se ...

Referenser

1. Ont i magen. Metoder för diagnos och behandling av dyspepsi. Stockholm: SBU. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Rapport nr 150, 2000: 1-292.
4. Drossman DA. Review article: an integrated approach to the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 suppl.2: 3-14.

5. Rome II. A multinational consensus document on functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; 45 suppl 11: 1-81.
8. Mayer EA, Gebhardt GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterol* 1994; 107: 271-93.
9. Bueno L, Fioramonti J, Delvaux M, Frexinos J. Mediators and pharmacology of visceral sensitivity: from basic to clinical investigation. *Gastroenterology* 1997; 112: 1714-43.
13. Gershon MD. Review article: roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 suppl 2: 15-30.
14. Kim DY, Camillieri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2698-709.
27. Jailwala J, Imperiale TF, Korenke K. Pharmacological treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2000; 133: 136-47.
30. Balfour JA, Goa KL, Perry CM. Alosetron. *Drugs* 2000; 59: 511-8.
33. Scott LJ, Perry CM. Tegaserod. *Drugs* 1999; 58: 491-6.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.