



2024-12-03

# **NSAID som riskfaktor för ulkus efter bariatrisk kirurgi**

En kartläggande litteraturöversikt

Författare:

Martin Thorslund

Närhälsan Solgärde Vårdcentral

Rapport: 283770, 2024

## **Litteraturstudie 2024**

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/283770>

Utförd under ST i allmänmedicin inom Grundläggande kurs i forskningsmetodik

Kursort: Göteborg

### **Handledare:**

Elvira Lange, Med. dr. leg. fysioterapeut

FoU primär och nära vård Göteborg och Södra Bohuslän

### **Studierektor:**

Anna Lundborg, Specialistläkare Allmänmedicin, ST-studierektor Södra Bohuslän

# Sammanfattning

## Bakgrund

Behovet av antiinflammatorisk behandling hos patienter som genomgått bariatrisk kirurgi är stort samtidigt som dagens riktlinjer avråder från NSAID konsumtion efter denna typ av kirurgi då det ökar risken för framför allt marginalulcus. Selektiva COX-2 hämmarna som är en undergrupp inom NSAIDs skulle hypotetiskt kunna ha mindre risker för ulkus.

## Syfte/frågeställning

Summera forskningsläget gällande NSAIDs som riskfaktor för utvecklande av ventrikel-/marginalulcus hos patienter som genomgått gastric bypass/gastric sleeve operation, samt belysa vilket forskningsunderlag det finns för selektiva COX2-hämmare som alternativ till de mer vanliga oselektiva COX-hämmarna.

## Metod

Studien gjordes som en kartläggande litteraturöversikt strukturerad enligt Arksey & Malley (2005) med sökning i PubMed och Embase. Av 354 artiklar uppfyllde 10 inklusions- och exklusionskriterier.

## Resultat

Samtliga studier var retrospektiva och designen var alltifrån mindre single center-studier till stora nationella registerstudier. Resultaten varierande stort. Statistiskt samband mellan NSAID och ulkus hos RYGB-opererade patienter fanns i tre studier (mellan 6-12 gånger ökad risk). I ytterligare en studie sågs ca 1,5 gånger ökad risk hos patienter som tagit >30 DDD NSAID, ej statistiskt signifikant i lägre doser. Hos gastric sleeve patienter sågs inget sådant samband. Generellt var NSAID konsumtionen högre än väntat givet gängse rekommendationer. En studie nämnde selektiva COX-2 hämmare men inga statistiska samband redovisades.

## Konklusion

Litteraturöversiktens tio studier visar stor variation där något färre än hälften visar ett statistiskt samband mellan NSAID-användning och ulkus hos RYGB-opererade patienter. Kortare tids lågdosbehandling skulle dock kunna ha en acceptabel riskprofil men mer forskning krävs. Forskningsunderlaget gällande skillnader i ulkusincidens vid konsumtion av oCOX och sCOX-2 är för obeforskat i gruppen för att några slutsatser ska kunna dras. Översiktens studier visar inte att LSG har ökad risk för ulkus vid användning av NSAIDs.

## Nyckelord

Bariatrisk kirurgi, NSAID, COX-hämmare, RYGB, Gastric bypass, LSG

### Återkommande förkortningar:

AOR – Average Odds Ratio

ASA – Acetylsalicylsyra, Trombyl/Aspirin

CI – Confidence interval (konfidensintervall)

HR - Hazard ratio

LSG - Laparoscopic sleeve gastrectomy / gastric sleeve

LRYGB - Laparoscopic Roux en Y Gastric Bypass

MU - Marginal ulkus

NSAID - Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug

OR -Odds Ratio

Pat – Patient

PMU - Perforerat marginal ulkus

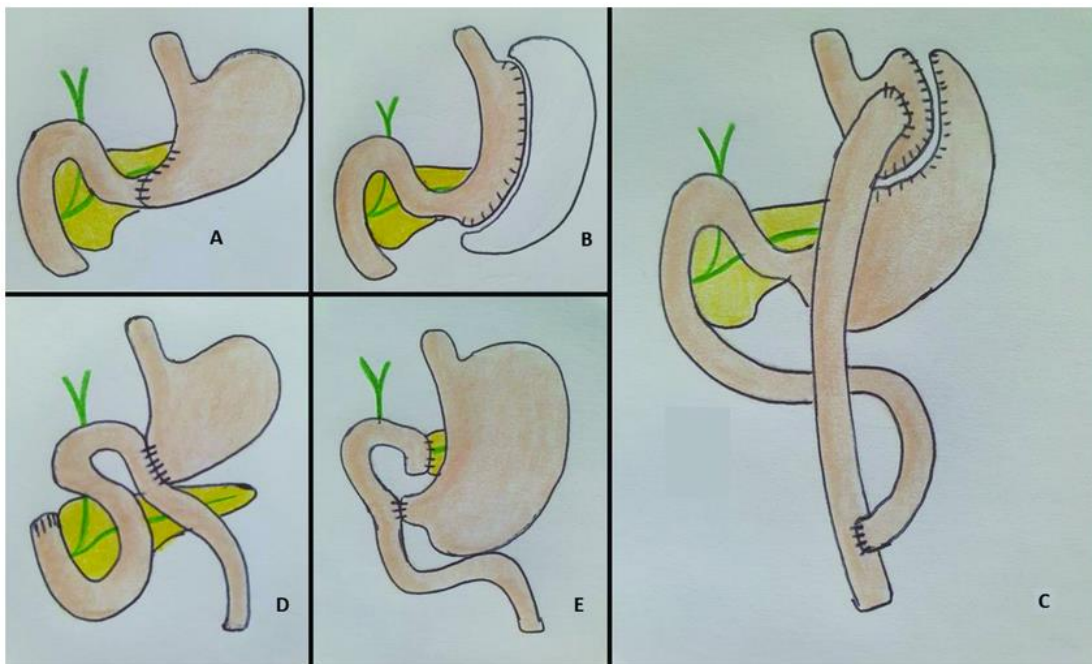
PS - Peptiskt sår (inkl MU)

RYGB - Roux en Y Gastric Bypass



# Bakgrund

Bariatrisk kirurgi är en effektiv behandling mot obesitas där konservativa alternativ ej gett tillfredställande effekt (1). Andelen obesitasoperationer i Sverige har femdubblats de senaste 20 åren och 2023 genomfördes ca 5000 obesitasoperation. Från att tidigare (2017-2021) ha fördelat sig lika mellan laparoskopisk sleeve gastrectomy (LSG – B i figur 1) och Roux en Y Gastric Bypass (RYGB – C i figur 1), så har 2023 andelen gastric bypass ökat till nästan 67%. Det finns ytterligare alternativ som Duodenal switch och Billroth II (D i figur 1) som används mer sparsamt men som likt RYGB också har en kirurgisk sammanfogning av magsäck och tunntarm (gastrojejunostomi) (2).

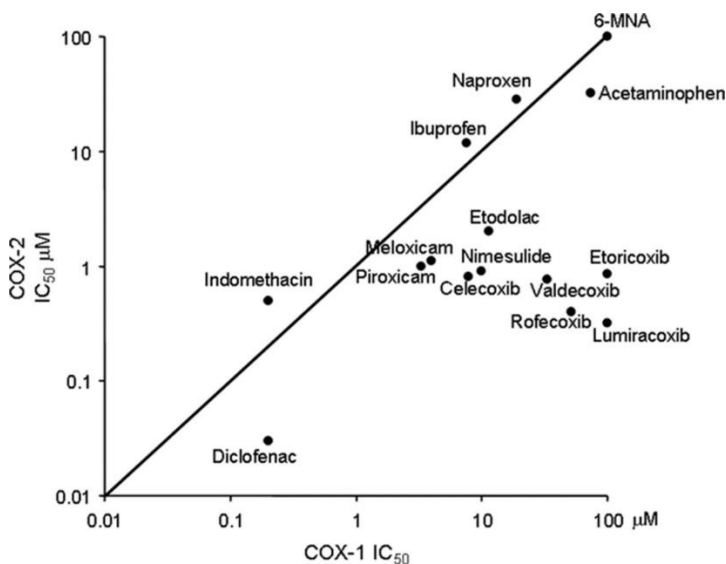


Figur 1. Kirurgiskt justerade gastroanatomi (A) Billroth I gastrektomi; (B) sleeve gastrectomy. (C) Roux-en-Y gastric bypass; (D): Billroth 2 gastrektomi; (E): Whipple procedure. Ur Spadaccini, M., et al. (2023). Licens: Creative Commons Attribution 4.0 International

Det finns en rad inflammatoriska tillstånd där behandling med antiinflammatoriska läkemedel vore önskvärt att använda även hos de som genomgått bariatrisk kirurgi. Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs - NSAID) har en särställning i behandlingen av inflammatoriska tillstånd i primärvården och som egenvård (3). Enligt gängse rekommendationer (AAACE/TOS/ASMBS/OMA/ASA 2019 Guidelines) är det dock kontraindicerat första 6 mån efter operation men även efter denna tid avrådes RYGB patienter från att ta NSAIDs. Hos den RYGB-opererade finns det en särskilt ökad risk för ulcerationer i anastomosområdet (marginalulcus) utöver vanliga magsår/ventrikelulcus (även kallat stomala eller peptiska ulkus), då det anses öka risken för mycket allvarliga komplikationer, inkl gastrointestinal blödning, perforation och anastomosläckage (4).

NSAIDs utövar sin effekt genom hämning av cyklooxygenas (COX), ett enzym som katalyserar omformandet av arakidonsyra till prostaglandiner(5). Prostaglandiner har en rad effekter på kroppen, för denna studie är det mest intressanta deras centrala roll i

inflammationsprocessen, samt dess reglering av utsöndringen av magsaft. Enzymet COX finns i två varianter, COX-1 och COX-2, där COX-1 uttrycks kontinuerligt i de flesta celler och har en viktig roll i underhållet av magslemhinnan. COX-2 är mer vävnadsspecifikt, uttrycks mer selektivt och det uppregleras kraftigt vid inflammation. Olika NSAID-preparat hämmar dessa två COX-enzym olika mycket. Preparaten delas därför upp i de med en kombination av COX-1- och COX-2-hämning kallade oselektiva COX-hämmare (oCOX), samt de med mer specifik COX-2-hämning, kallade selektiva COX-2-hämmare (sCOX2) (5, 6). Paracetamol (i figur 2 - Acetaminophen) har ej inflammationshämmande egenskaper och räknas ej till NSAIDs. Acetylsalicylsyra (ASA) klassas som NSAID men är ej med i figur 2 och har idag indikation för antitrombotisk profylax i lågdos (Trombyl/Aspirin) då det hämmar tromboxanproduktion och agerar kärlskyddande (7) men det påverkar inte prostaglandinproduktionen i samma grad som övriga NSAID-läkemedel.



Figur 2. Koncentrationer av respektive läkemedel som krävs för att nå IC<sub>50</sub> - en 50% inhibering av COX-1 resp COX-2 i human-blod. De över linjen klassas som oselektiva COX-hämmare och de under linjen som selektiva COX-2-hämmare. Frånsett Diclofenac är det i kliniken ffa Celecoxib och Etoricoxib som används på den svenska marknaden och de man normalt benämner coxiber. Figur från FitzGerald and Patrono modifierad av Patrignani. (5, 8)

De mest relevanta biverkningarna för denna studie är att i normalpopulation ses en generellt ökad risk för GI-blödning vid oCOX-konsumtion jämfört med sCOX2-konsumtion(9). En litteraturoversikt visade att selektiva COX-2 hämmare som Celecoxib hade en riskratio (RR) för magsår på 1.4 jämfört med oCOX preparat som Naproxen som hade RR 5.6 (10).

En förklaringsmodell hur NSAID skulle kunna ge ökad risk för ulkus efter bariatrisk kirurgi är att den mindre magsäcksvolymen leder till minskad utspädning med magsaft och ett högre pH. Det i sin tur kan snabba på upplösning av NSAID, vilket i sin tur gör att magslemhinnan utsätts för en ökad koncentration av NSAID och därmed skulle kunna leda till ökad generell ulkusrisk (11).

Tabell 1. Förväntad farmakinetiska förändringar efter bariatrisk kirurgi: de som är i huvudsak restriktiva ingrepp (i huvudsak Gastric Sleeve) samt de malabsorptiva och restriktiva ingrepp (RYGB) (modifierad från (8) med tillägg från (9) och (10))

Farmakologisk parameter	Restriktiv kirurgi (LSG)	Malabsorptiv och restriktiv kirurgi (RYGB)	Trolig farmakologisk implikation
Ventrikelmotalitet	Troligen minskad		Sänkt upplösningshastighet, ökad koncentration av lkm
Ventrikelvolymer	Minskad volym, mindre magsyra		
pH i ventrikel	Normalt mer basisk efter kirurgi		Sura lkms löslighet kan öka, basiska lkm löslighet kan minska
Absorptionsyta	Ventrikelarean minskad vid gastric sleeve	Ventrikel- och duodenalarea minskad	Minskad absorption och löslighet
Exponering för gallsalter	Opåverkad	Minskad exponering	Fettlösliga läkemedel kan få sänkt löslighet
Tid för matsmältnings- och CYP-enzym	Opåverkad	Minskad	Möjligt förändrad första-passagen effekt
Ventrikeltömning	Snabbare	Snabbare	Kortare tid för upplösning och absorption

En stor andel patienter som genomgått bariatrisk kirurgi konsumerar NSAID preparat för att behandla generell värk och inflammatoriska åkommor. Studier visar också att flertalet använder NSAIDs även om detta är avråds från i riktlinjerna (12, 13). Det finns även indikationer på att konsumtionen ökar då patienter flyttas från opioider, en studie visar en förskrivningsökning av NSAIDs i denna patientgrupp med 35 gånger mellan 2004-2022 (14). Behov finns och en optimerad behandling för denna patientgrupp kan minska lidande och kostnader. De rådande riktlinjer gällande NSAIDs och bariatrisk patienter är i första hand baserade på användning av de mer vanligt förekommande oselektiva COX (oCOX) hämmarna (Ibuprofen, Diklofenak, Naproxen, etc). De relativt nyare selektiva COX-2 hämmarna (sCOX2) är inte omnämnda i någon större utsträckning i de riktlinjer och rekommendationer som finns och om de har mindre risk för ulkus-biverkan skulle de kunna erbjuda ett viktigt behandlingsalternativ för patientgruppen (4, 12, 15).

## Syfte

Denna studies syfte är att summera forskningsläget gällande NSAIDs som riskfaktor för utvecklande av ventrikel-/marginalulcus hos patienter som genomgått bariatrisk kirurgi, samt belysa vilket forskningsunderlag det finns för selektiva COX2-hämmare som alternativ till de mer vanliga oselektiva COX-hämmarna.

# Metod

## Studiedesign

Studien görs som en kartläggande litteraturoversikt och baseras på den struktur om fem steg som föreslagits av Arksey & O'Malley (16):

1. identifiering av forskningsfrågan
2. en formaliserad litteratursökning
3. studieurval med klara exklusions-/inklusionskriterier
4. kartläggning av datan
5. en sammanställning av resultatet.

## Identifiering av forskningsfråga

För tydlig identifiering av forskningsfrågan används PEO.

Population	Patienter som genomgått bariatrisk kirurgi
Exposure	Behandling med NSAIDS (oselektiva COX hämmare och selektiva COX-2 hämmare)
Outcome	Risk för ventrikel- och marginalulkus

## Sökstrategi

Litteratursökningen genomfördes 20240927 i PubMed och Embase med samma sökord men med något modifierade söksträngar för att passa respektive databas.

Databas	Data	Söksträng	Artiklar
PubMed	20240927	((NSAIDs or Cyclooxygenase 2 Inhibitors or Cyclooxygenase Inhibitors or "Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs" or coxibs or COX-2)) AND (bariatric surgery OR gastric sleeve OR gastric bypass OR LSG OR gastroplasty OR roux en y)	160
Embase	20240927	(("NSAIDs" or "Cyclooxygenase 2 Inhibitors" or "Cyclooxygenase Inhibitors" or "Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs" or "coxibs" or "COX-2") and ("bariatric surgery" or "gastric sleeve" or "gastric bypass" or "LSG" or "gastroplasty" or "roux en y"))	194

I en första söksträngen inkluderades sökblocket (("ulcer" or "peptic ulcer" or "marginal ulcer" or "gastric ulcer")) men sökblocket togs bort i den senare sökningen då vissa artiklar som bedömdes kunna vara av intresse ej kom med. Dessa visade sig sedan dock vid full text-läsning inte uppfylla de satta inklusions-/exklusionskriterierna.

## Studieurval och kartläggning av data

Resultatet av sökning slogs samman i EndNote (17) och dubletter sorterades ut.

Kvarvarande artiklars abstract bedömdes utifrån förutbestämda inklusions-/exklusionskriterier, där inklusionskriterierna utgår från frågeställningen. Gällande första exklusionskriteriet så är de begränsningar i studiens omfång. Studier på andra språk än engelska kan inte bedömas av denna studies författare. Alla studier finns inte i full text i inom

VGR och dessa kan då inte bedömas. För att inte originalstudier ska dubbelräknas har litteraturöversikter inom området exkluderats. Fallstudier inom området rör i första hand enstaka patientfall och har exkluderats då de till sin natur ofta är avvikande eller extrema och bedöms därför inte representativa för populationen i stort. I enlighet vad som har tagits upp under bakgrunden har ASA inte samma indikationer som andra NSAIDs och de har därför exkluderats även om de strikt farmakologiskt ingår i samma läkemedelshuvudgrupp.

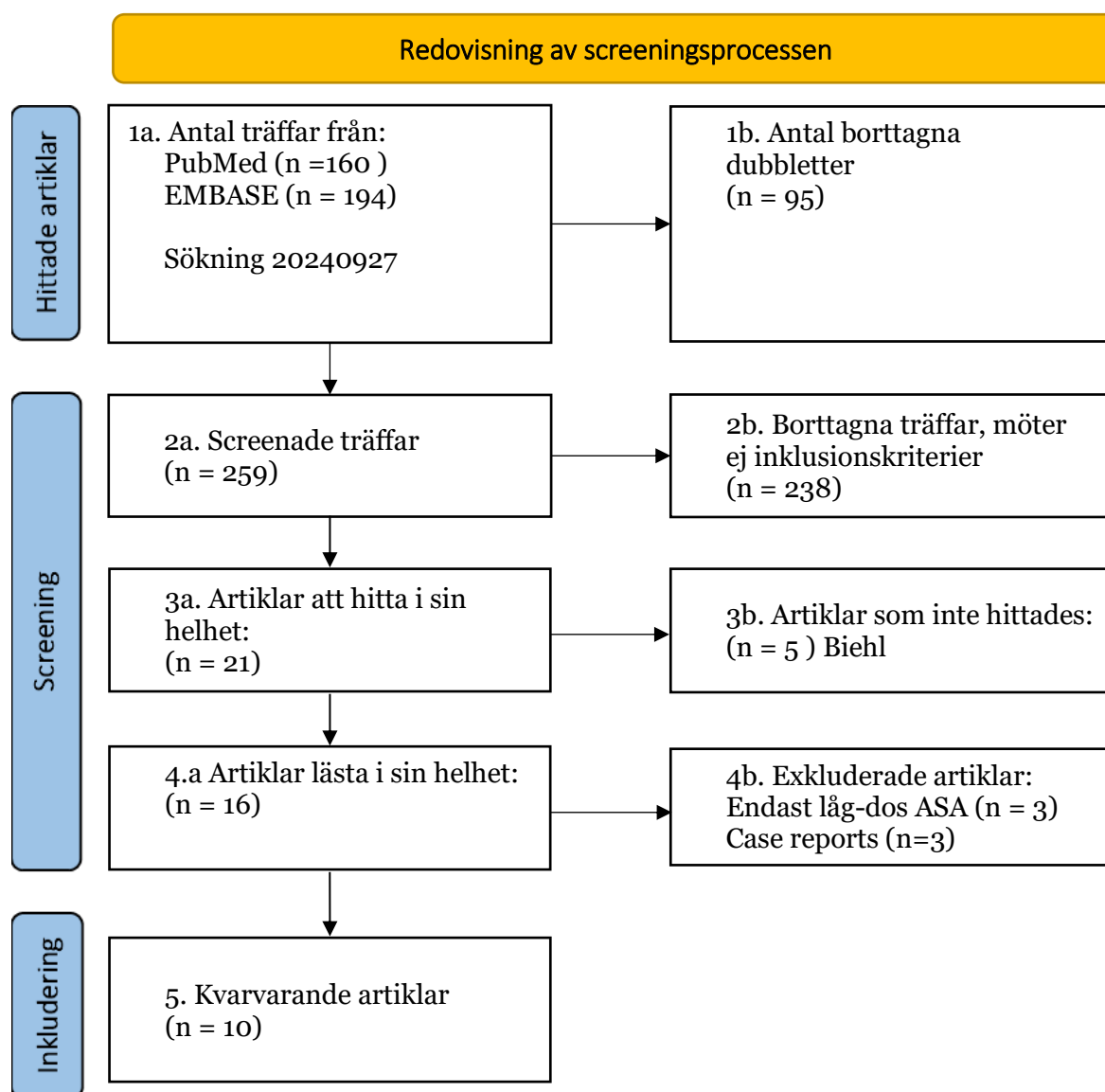
Tabell 2 – Studiens inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterier	Exklusionskriterier
Studier som behandlar patienter som genomgått RYGB och LSG	Ej engelska
Studier som rör oCOX/sCOX2 behandling	Studier där full text ej är tillgänglig via VGR e-biblioteket
Studier som rör människor	Litteraturöversikter som innefattar studier som inkluderats
Marginalulkus eller ventrikelulkus	Fallrapporter
	Studier som bara tittar på ASA

# Resultat

Av de 354 artiklar som hittades var 95 dubletter och av de kvarvarande 259 artiklar gjordes en abstract-granskning. Utav dessa mötte inte 239 de satta inklusions- och exklusionskriterierna. Av kvarvarande 21 artiklar var 16 möjliga att hitta i full text inom den access som fås genom VGR. Tre av dessa visade sig endast behandla ASA-preparat så de exkluderades och ytterligare tre var fallstudier. De återstående 10 artiklarna ingick i studien (se figur 3 nedan).

## PRISMA flödesschema



Figur 3 - Flödesschema över urvalsprocessen enligt PRISMA (18). Användning av PRISMA 2020 enligt Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) licens.

Tabell 3. Ingående studiers karaktäristika och övergripande resultat

Studie	Syfte	Population	Preparat	Resultat
Begian, A., et al. (2021). Retrospektiv studie, USA (19)	Användning och biverkningar av NSAIDs efter LSG	421 LSG-patientjournaler, uppföljande 231 telefonintervjuer, 53 endoskopier. 2014–2017	NSAID Ofta >1 ggr/v Ibland <1ggr/v - >1ggr/m Sällan <1ggr/m	MU 0% och inga komplikationer eller förhöjd risk av NSAID hos LSG patienter. NSAID konsumtion 64,5% tot (40,3% ofta, 28,2% ibland, 31,5% sällan).
Coblijn, U. K., et al. (2015). Retrospektiv studie, Holland (20)	Incidens, riskfaktorer, symtom och behandling av symtomatisk MU efter LRYGB	350 LRYGB opererade pat, journaler, 2006–2011	NSAID Ja/Nej	MU 6,6% NSAID OR 6,02, statistiskt signifikant.
Felix, E. L., et al. (2008). Retrospektiv studie, USA (15)	Incidens och riskfaktorer för PMU hos LRYGB pat	3430 LRYGB pat op, 1999–2007	NSAID Ja/Nej	35 pat med PMU 29% NSAIDs hos PMU. Ingen statistisk analys gjord.
Scheffel, O., et al. (2011). Pro- och retrospektiv studie, Tyskland (21)	Ej tydligt specificerat, men jämför RYGB och Billroth II op och riskfaktorer för ulkus	1908 pat bariatrisk kirurgi, op 2006–2010, uppföljning, pat med buksymtom endoskoperades	NSAID sammanslaget med alkohol och nikotin	52 MU, 4 PMU, 403 endoskopi, 75% av MU med i gruppen NSAID, alkohol, nikotin
Wilson, J. A., et al. (2006). Retrospektiv journalanalys, USA (22)	Utvärdera endoskopiskt verifierade RYGB komplikationer med riskfaktorer.	1001 RYGB pat (1993–2005), buksymtom hos 226, endoskoperades	NSAIDs inkl ASA. Ja/Nej	36% av 226 med MU. 27% av 226 endoskoperade tog NSAID. NSAID signifikant riskfaktor AOR 11,5
Azagury, D. E., et al. (2010). Retrospektiv studie, USA (23)	Symtom, riskfaktorer och utfall vid endoskopiskt verifierade MU	103 pat RYGB med endoskopiverifierad MU 2003–2010	NSAIDs inkl ASA. Ja/Nej	MU 100% (inklusionkriterie). NSAID 20% i MU-cohort, ej statistiskt signifikant.
El-Hayek, K., et al. (2012). Retrospektiv studie, USA (24)	Fynd vid endoskopi hos symtomatiska patienter efter RYGB	328 symtomatiska RYGB op pat	NSAID Ja/Nej	MU 34% NSAID 6% i MU grupp, ej statistiskt signifikant.
Rodrigo, D. C., et al. (2020). Retrospektiv studie, USA (25)	Kartlägga riskfaktorer för MU hos pat med GI-anastomos som genomgått bariatrisk kirurgi (RYGB/Billroth II)	34834 händelser med MU och historik av bariatrisk kirurgi, journalgenomgång, 2003–2011	Långtidsanvändning av NSAID (ICD-9 V58.64) exkl lågdos ASA Ja/Nej	NSAID statistiskt signifikant riskfaktor 1% AOR 12,09,
Skogar and Sundbom (2022). Retrospektiv kohortstudie, Sverige (26)	Hur NSAIDs är association med ökad risk för GI-effekter efter laparskopis RYGB och LSG	41380 pat (37913 RYGB, 3467 LSG), 1,8% PS. Registerstudie, 2010–2015, SOreg, Svenska patient- och läkemedelsregistret.	NSAID Doser: inga, Låg (>0–30 DDD), Mellan (>30–100 DDD), Hög (>100 DDD). 25,2% tog NSAID >100 DDD	RYGB: Låg dos NSAID AOR ej statistiskt signifikant. Medel och Hög dos NSAID AOR 1,43, resp 1,52, statistisk signifikant  LSG: ingen korrelation med NSAID.
Sverden, E., et al. (2016). Populationsbaserad kohortstudie, Sverige (27)	Utvärdera riskfaktorer för MU, efter gastric bypass kirurgi	20924 pat, 694 med MUxx. Registerstudie, 2006–2011, Svenska patient- och läkemedelsregistret.	NSAIDs separerade från ASA. Doser: inga, <median, >median. Ett fåtal NSAIDs var sCOX2, men redovisades ej separat.	MU 3,3% Totalt NSAID Adjusted HR 0,56. NSAID <median HR 0,3 NSAID >median HR 0,9 48% av totala pat tog NSAIDs, 41% av MU patienterna.

AOR – Average Odds Ratio; ASA – Acetylsalicylsyra, Trombyl; CI – Konfidensintervall; HR - Hazard ratio; LSG - Laparoscopic gastric sleeve; LRYGB - Laparoskopisk RYGB; m – månader; MU - marginal ulkus; NSAID - Non-Steroidal Anti-inflammatory drug; op – opererad; OR -Odds ratio; pat – patient; , PMU - Perforerat marginal ulkus; PS - peptiskt sår (inkl MU); RYGB - Roux en Y Gastric Bypass

De 10 studierna hade tre olika studiedesigns:

1. Uppföljande studier från enstaka kliniker med patienter som genomgått bariatrisk kirurgi, kartläggning av GI-symtom, endoskopi vid behov och ulkusdiagnos, och efterföljande analys av kända riskfaktorer bland patienterna (15, 19-22).
2. Studier som undersöker patienter med RYGB-kirurgi i anamnesen som aktivt sökt för GI symtom, endoskoperats, fått marginalulcusdiagnos och därefter har analys gjorts av kända riskfaktorer (23, 24).
3. Nationella registerstudier av patienter som genomgått bariatrisk kirurgi (25-27).

Kön och ålder var relativt homogena i alla studier som redovisat patientkaraktäristika (15, 19, 20, 23, 24, 26, 27). Det var en stor dominans av kvinnor ca 75-85% med en medelålder runt 45 år. Ålder, kön och i förekomna fall BMI var inte redovisade i alla studier, men visade sig inte vara en statistiskt signifikant riskfaktor för MU, undantaget i den registerstudie som gjordes av Rodrigo (2020), där kvinnligt kön visade en statistiskt signifikant OR på 2,82.

## Grupp 1 - Retrospektiva studier från enstaka kliniker

Begian et al (2020) som tittade specifikt på gastric sleeve visade att 64,5 % av de 231 patienter som intervjuades över telefon hade tagit NSAIDs. Över 40% av de 231 använde >1 dos NSAID per vecka. Inga negativa effekter av NSAID kunde visas.

Coblign et al (2015) tittade på 350 RYGB patienter, varav 6,6% fick MU-diagnos. Skillnaden i NSAID-användning var statistiskt signifikant ( $p=0,004$ ) i MU-gruppen vs icke-MU-grupp med en OR på 6,02.

Felix et al (2008) journalgranskade 3430 patienter. 1% (35) av dessa utvecklade perforerad marginalulcus (PMU) mellan 3-70 månader efter operation, median 18 månader. Man bedömde att rökning och NSAIDs troligen bidrog till ökad risk i PMU-gruppen (29% tog NSAIDs), men statistisk signifikans har inte beräknats och man har inte heller redovisat NSAID karaktäristika i den totala gruppen.

Scheffel et al (2011) följde upp 1908 patienter som opererats med RYGB eller Billroth II, samtliga 407 patienter som hade GI-symtom gastroskoperades och hos 13% fann man ulkus. Hos RYGB patienterna var det 2,4% som utvecklade ulkus, medan samma siffra var 14,9% för Billroth II. Alkohol, nikotin eller NSAIDs eller en kombination av dem hade konsumerats av 75% av patienterna med ulkus (39 av 52). Sambandet mellan denna aggregerade konsumtion var statistiskt signifikant, men inga ratio:n redovisades och NSAIDs redovisades inte separat.

Wilson et al (2006) genomförde en retrospektiv studie på 1001 RYGB-opererade patienter på en och samma klinik. Man fann att 226 patienter hade haft buksymtom och utav av dem använde 26% NSAID. Endoskopi genomfördes på dessa 226 och marginalulcus sågs hos 36% av dessa. Hos de 226 symtomatiska patienter fann man ett statistiskt signifikant samband mellan marginalulcus och NSAIDs (AOR 11,5). Mediantiden för ulkus var två månader och 95% uppstod inom 12 månader.

I denna grupp av studier sågs i två av fem studier en stark positiv korrelation mellan NSAIDs och MU/PMU (20, 22). I två av de övriga är korrelationen mer oklart då NSAIDs inte

redovisats separat eller statistisk signifikans inte har räknats ut (15, 21). I den studie som studerade LSG sågs inget samband mellan NSAID eller MU (19).

## Grupp 2 – Studier av symtomatiska patienter med MU

Azagury et al (2011) studerade 103 symtomatiska RYGB patienter som gastroskoperats och diagnosticerats med MU, mediantid från operation: 22 månader. Av de som gjort en invändningsfri gastroskopi skapades en kontrollgrupp på 90 patienter. Diabetes och rökning var signifikant associerade med MU, däremot inte NSAIDs. NSAIDs togs av 20% i MU-gruppen vs 22% i kontrollgruppen.

El-Hayek et al (2012) studie var en genomgång av endoskopiska fynd hos RYGB-patienter med buksymtom. På 328 patienter gjordes 455 gastroskopier, MU hittades hos 112 patienter (34%). MU diagnosticerades efter 12 månader för 47% av patienterna. NSAID användning visade inte någon säkerställd signifikans som riskfaktor. Av de undersökta riskfaktorerna var endast rökning statistiskt signifikant.

Sammantaget visade de två studierna med symtomatiska patienter ingen tydlig korrelation mellan NSAID och förekomst av MU hos RYGB-patienter.

## Grupp 3 – Nationella registerstudier

Rodrigo et als (2020) registerstudie av 34 834 patienthändelser med marginalulcus hos RYGB/LSG patienter för att utvärdera riskfaktorer visade NSAIDs som den mest signifikanta riskfaktorn, AOR 12,09. I studien var åtta av nio undersökta riskfaktorer statistiskt signifikanta, utöver NSAID var även *Helicobacter pylori*-infektion, sömnapné, kvinnligt kön, rökning, alkohol, hypertension och diabetes mellitus typ 2 signifikanta riskfaktorer medan lågdos ASA visade istället minskad risk med AOR på 0,82.

Sverden et al (2016) gjorde en registerstudie där man korsade Svenska patientregistret och Svenska läkemedelsregistret för att utvärdera riskfaktorer att utveckla MU efter RYGB där 20 924 patienter opererade 2006-2011 inkluderades och varav 694 patienter (3,3%) utvecklade MU. NSAIDs visade minskad risk för doser under medianen (HR 0,3) och ej statistiskt signifikant för doser över medianen (med ett HR på 0,9). I NSAID gruppen ingick också en mindre andel sCOX2 som kan ha påverkat resultatet, men som ej redovisades separat. Totalt hade 60% av patienterna förskrivits NSAID under studieperioden. Studien visade klart förhöjd risk vid högre doser av ASA (HR 1,9).

Skogar & Sundbom (2021) genomförde en registerstudie, där man korsade SOreg med Svenska patientregistret och Svenska läkemedelsregistret, med syfte att se hur NSAIDs påverkade risken för peptiska sår (magsår, i det här fallet främst MU) efter RYGB och gastric sleeve och 41 380 patienter opererade 2010-2015 inkluderades i studien. 1,8% av patienterna fick diagnosen peptiskt sår, med en mediantid 16 månader efter operation. 60% av de inkluderade patienterna hade fått förskrivit NSAIDs. I gruppen med lågdos NSAID (mindre än 30 DDD - Definierad Dygnsdos) så sågs ingen statistisk signifikant ökad risk, men vid NSAID doser mellan 30-100 DDD och över 100 DD var AOR 1,43 respektive 1,52. Andelen NSAIDs recept i gruppen var 3 gånger högre än i samma åldersgrupp i normalpopulationen.

25,2% av alla i studien tog >100 DDD NSAID. När man tittade separat på gastric sleeve gruppen (8,4% av deltagarna) fann man inget samband med NSAIDs.

De tre stora registerstudierna var snarlika i utformning, men resultaten skiljer sig åt. Rodrigo et al (2020) visade en >12 gånger ökad risk för ulkus vid NSAID konsumtion, de graderade dock inte konsumtionen och det är oklart vilka doser det gäller. Hos Skogar och Sundbom (2021) och Sverden et al (2016) som graderade NSAID konsumtionen sågs ingen ökad risk för MU vid låg dos och endast Skogar och Sundboms studie visade försiktigt ökad risk (ca 1,5 gånger) vid högre konsumtion av NSAIDs (26). Ett 2 års överlapp (januari 2010 - december 2011) i patientgruppen förväntas mellan Skogar och Sverden då det bör röra samma patienter även om de delvis använt olika register(26, 27).

## Generella resultat

Samtliga studier hade en retrospektiv design och resultatet gällande risken för ulkus vid NSAID konsumtion i patientgruppen varierade stort från inget samband till 15 gånger ökad risk för ulkus. I tre av de tio studierna fann man ett statistiskt säkerställt samband mellan NSAID och ulkus (20, 22, 25).

Flera studier tittar på NSAID som en binär riskfaktor av många medan Skogar & Sundbom (2021) samt Begian (2021) fokuserar mer tydligt på just NSAID preparat. I tre av studierna (19, 26, 27) definieras dosen av NSAID och i hälften av studierna specificerar huruvida lågdos ASA inkluderats bland NSAIDs eller inte (22, 23, 25-27).

Angående det andra delsyftet om selektiva COX2 hämmare som alternativ till övriga NSAIDs så särskilde ingen av studierna ut sCOX2 i sina analyser från övriga NSAIDs. Sverden (2016) nämner att sCOX2 konsumtion fanns registrerat i studien och kunde ha en påverkan på resultatet var men sCOX2 redovisades inte som en separat grupp i den studien.

Inga av de två studierna som studerade LSG såg någon korrelation mellan NSAID konsumtion och ulkus (19, 26).

Flertalet av de ingående studiernas författare (15, 19, 22, 23, 26, 27) lyfter att NSAID konsumtionen är högre än förväntat med tanke på de rekommendationer som finns om att inte förskriva eller konsumera NSAIDs i denna patientgrupp. Samtidigt tar man upp att det finns receptfri konsumtion (OTC – over the counter) som kan vara dold i studierna och påverka utfallet i så väl kontrollgrupp som MU-grupp. (20, 26, 27).

## Diskussion

Det vetenskapliga underlaget är relativt sparsamt och denna litteraturöversikt visade större spridning än väntat givet rådande guidelines och vedertagen praxis för RYGB gällande NSAID konsumtion och ulkusrisk(4). Gastric sleeve visade i dessa studier ingen ökad risk för ulkus vid NSAID konsumtion.

## Metoddiskussion - styrkor och svagheter

Då studiens ambition i första hand var att få överblick av kunskapsläget inom forskningsfältet och inte att värdera evidensen och kvaliteten på ingående studier så erbjöd en kartläggande litteraturöversikt ett etablerat tillvägagångssätt. Det är en vedertagen, strukturerad och transparent metod där söksträngar, databaser, exklusion/inklusionkriterer och resultat tydligt redovisas för att möjliggöra reproducerbarhet och för att undvika bias. De ingående studierna kan få vara av olika studiedesign, frågeställningar och perspektiv på forskningsfältet (16).

En generell styrka den kartläggande litteraturöversikten är att den kan svara på en bredare forskningsfråga, ge underlag eller påvisa en kunskapslucka inom ett forskningsfält där begränsade studier finns i och med att flera typer av studier kan inkluderas. I detta fall var det tydligt att de studier som gjorts inom området hade varierande fokus, detaljnivå och urvalsstorlek. Gällande skillnaderna mellan oCOX och sCOX2 hos de bariatriska patienterna visade sig fältet tämligen obeforskat. Inte minst när det gäller sCOX-2 hämmare som riskfaktor för MU där lite till ingen forskning finns för den bariatriska populationen.

En svaghet med studien är att endast en person deltog i inklusionsprocessen och löpande beslut kunde därför inte verifieras av annan part. Detta komparerades delvis av att studien använt sig av den systematiska metod som beskrivits av Arksey & Malley och som beskrivits kort ovan (16). En annan svaghet var att tre av studierna ej gick att få tag på i full text genom VGRs access. En styrka var att sökningen gjordes relativt bred och med sökningar i två av de största databaserna gällande medicinsk forskning, PubMed och Embase. PubMed har 37 miljoner referenser och ofta med nyare information än vad som finns i Embase. Embase har å andra sida utöver MEDLINE (vilken är 92% of PubMed) ytterligare 7 miljoner artiklar som ej finns med i PubMed och studier har visat att kombinationen av de två kan ge en signifikant ökning i relevanta träffar (28, 29).

## Etisk diskussion

Etikprövning var ej nödvändig för denna studie då den återrapporterar tidigare etikprövade studier, med förbehåll för att i Scheffel (2011) framgick inte tydligt om etiskt tillstånd hade givits(21).

## Resultatdiskussion

Gällande NSAIDs som övergripande läkemedelsgrupp finns en känd ökad risk för peptiska ulkus i normalbefolkningen (30) och det är rimligt att anta att det skulle ge ökad risk för marginalulkus hos RYGB patienter, men tittar man på NSAIDs som helhet skiljer sig resultatet i studierna sig åt stort. Inom de större registerstudierna ser vi allt från 12 gånger ökad risk till ingen ökad risk (25-27) för ulkus.

Bidragande till variationen i denna översikt kan vara att man i flertalet studier inte definierat doser och/eller preparat. I åtta av de tio studierna (15, 20-25, 27) ingår NSAIDs endast som en av flera tänkbara riskfaktorer (rökning, alkohol, kortison, PPI, hypertoni, BMI, kön med flera). Då alla utom två studier (19, 26) har undersökt flera riskfaktorer så har de inte heller

den detaljnivå som behövs för att mer tydligt kunnat svara på frågan hur just NSAIDs i sina olika former och doser påverkar riskerna för ulkus. Just dosfrågan som en orsak till variationen inom fältet är något som tas upp i en större studie på 6888 patienter av Gross et al som släpptes efter att vår litteraturöversikt genomfördes och där visades en dosberoende förhöjd risk för MU vid NSAID konsumtion från OR 1,67 vid lägsta dos till 2,4 högsta dos(14).

Sammantaget indikerar studierna ändå att NSAID-användning kan vara en riskfaktor för utveckling av MU efter RYGB och då särskilt vid höga doser, med förbehållet att flertalet studier inte kan säkerställa ett statistiskt samband. För LSG-opererade ser man dock inte något statistiskt samband mellan NSAID och ulkus. Utöver att ingen anastomos skapas vid LSG där marginalulkus kan uppstå så teoretiserar man att den minskade generella ulkusrisken kan bero på att den bevarade anatomin möjliggör buffring i duodenum (19, 26).

Det saknas forskning och studierna har inte nödvändig specificitet för att kunna dra slutsatser gällande skillnaden mellan oCOX och sCOX2 som riskfaktor för ulkus hos bariatriska.

Det finns flertalet komplicerande faktorer när det gäller att tolka resultaten i studierna. Först och främst kan den receptfria NSAID konsumtionen förvränga resultatet. (31). Dessutom kan eventuell biverkan av smärtlindrande farmaka vara svårtydd, liksom de kliniska svårigheter som uppstår vid läkemedelsinducerad huvudvärk och opioidinducerad hyperalgesi (32, 33), där det efter en tid är oklart om det är konsumtionen av det smärtlindrande preparatet som skapar värken eller är om det är värken som skapar konsumtion av preparatet.

Något som ytterligare komplicerar värderingen av studieresultaten är att studier visar kraftigt varierande incidens av MU, allt från 1% till 16% beroende på studiedesign. I en studie av Süssstrunk gjordes uppföljande endoskopi vid 2 och 5 år och man fann då 15% MU varav en fjärdedel var asymtomatiska (34). Dessa asymtomatiska MUs går obemärkt förbi i de studier där man har symtom som indikation för endoskopi och efterföljande MU-diagnos. Mörkertalet av MU kan därför vara betydande beroende på hur studierna är designade och kan påverka hur riskfaktorer ska bedömas. Den kliniska relevansen för asymtomatiska MU är oklar och kan jämföras att man vid peptiska ulkus hos normalbefolkningen sett att 70% av alla ulkus kan vara asymtomatiska (35).

Möjligen kan variationen i resultat också förklaras av att det finns ytterligare riskfaktorer som de multivariata analyserna inte tagit hänsyn till. I grova drag delar forskningen upp riskfaktorerna i de som positivt eller negativt påverkar magsyreproduktionen (antal kvarvarande parietalceller, Helicobacter Pylori-infektion, NSAID, PPI, etc.) och de faktorer som påverkar mikrocirkulation och därmed slemhinnefunktion och sårhäkning (rökning, hypertoni, diabetes, etc.). När det gäller den sistnämnda gruppen har t ex järn, B6, B12 och folsyra en påverkan på såväl slemhinna som sårhäkning och är ofta låga efter RYGB trots rekommendationer om substitution (36, 37) och dessa är inte kontrollerade för i de tio inkluderade studierna och hade möjligen kunnat förklara variationen i resultatet.

Den kliniska implikationen av studien är att även om de flesta marginalulkus sker inom första året behöver primärvårdsläkare vara vaksam på symtom för marginalulkus flera år efter operation. Studier pekar på att lågdos NSAID under kortare tid kanske kan innebära en

acceptabel risk när inte bättre alternativ finns att tillgå för RYGB-patienter. För högre doser av NSAID ses ett mer tydligt samband hos RYGB och dessa bör undvikas i patientgruppen. För LSG verkar riskerna för ulkus inte vara högre än hos normalpopulationen. Gällande sCOX2 hämmare bör det hypotetiskt kunna bidra med lägre risk för marginalulkus, men det finns inget forskningsstöd i dagsläget.

Önskvärt i kommande studier hade varit en tydlig indelning av NSAIDs i ospecifika COX hämmare samt selektiva COX-2 hämmare, samt redogörelse för dosnivåer, behandlingstid samt tydligare inkludering/exkludering av ASA. Beroende på frågeställning kan endoskopi behöva göras på asymtomatiska patienter för att asymtomatiska ulkus ska kunna inkluderas. Det hade även varit intressant att se om vanligt förekommande vitaminbrister hos RYGB patienter som järn, folsyra och B12 är en riskfaktor i sig.

## Konklusion

Litteraturöversiktens tio studier visar stor variation där något färre än hälften visar ett statistiskt samband mellan NSAID-användning och ulkus hos RYGB-opererade patienter. Kortare tids lågdosbehandling skulle dock kunna ha en acceptabel riskprofil men mer forskning krävs. Forskningsunderlaget gällande skillnader i ulkusincidens vid konsumtion av oCOX och sCOX-2 är för obeforskat i gruppen för att några slutsatser ska kunna dras. Översiktens studier visar inte att LSG har ökad risk för ulkus vid användning av NSAIDs.

# Referenslista

1. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(8).
2. SOReg Årsrapport 2023, del 2. Umeå Universitet; 2024.
3. Dell'Isola A, Kiadaliri A, Hellberg C, Turkiewicz A, Englund M. Identifying Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) Users Among People with Osteoarthritis Through Administrative and Clinician-Reported Data - A Validation Study of 116,162 Patients. *Clin Epidemiol*. 2023;15:743-52.
4. Mechanick JI, et al. Clinical Practice Guidelines For The Perioperative Nutrition, Metabolic, and Nonsurgical Support of Patients Undergoing Bariatric Procedures – 2019 Update. *Endocrine Practice*. 2019;25:1-75.
5. FitzGerald GA, Patrono C. The Coxibs, Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(6):433-42.
6. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 1998;104(3a):2S-8S; discussion 21S-2S.
7. Region Stockholm. Kloka listan 2024. Citerad 20241003. [Available from: <https://klokalistan.se/terapiomrade/hjarta-och-karl.html>].
8. Patrignani P, Patrono C. Cyclooxygenase inhibitors: From pharmacology to clinical read-outs. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2015;1851(4):422-32.
9. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3(Suppl 3):S3.
10. Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, Rodríguez LAG. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(6):1592-601.
11. Beran A, Shaear M, Al-Mudares S, Sharma I, Matar R, Al-Haddad M, et al. Predictors of marginal ulcer after gastric bypass: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2023;27(6):1066-77.
12. Sasse KC, Ganser J, Kozar M, Watson RW, McGinley L, Lim D, et al. Seven cases of gastric perforation in Roux-en-Y gastric bypass patients: What lessons can we learn? *Obesity Surgery*. 2008;18(5):530-4.
13. Yska JP, Gertsen S, Flapper G, Emous M, Wilffert B, van Roon EN. NSAID Use after Bariatric Surgery: a Randomized Controlled Intervention Study. *Obesity Surgery*. 2016;26(12):2880-5.
14. Gross A, Gentle C, Wehrle CJ, Nimylowycz K, Said Al-deen S, Aminian A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) prescribing after gastrojejunostomy: A preventable cause of morbidity. *Surgery*. 2024.

15. Felix EL, Kettelle J, Mobley E, Swartz D. Perforated marginal ulcers after laparoscopic gastric bypass. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2008;22(10):2128-32.
16. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*. 2005;8(1):19-32.
17. EndNote. The End Note Team. Philadelphia, PA: Clarivate; 2013.
18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
19. Begian A, Samaan JS, Hawley L, Alicuben ET, Hernandez A, Samakar K. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2021;17(3):484-8.
20. Coblijn UK, Lagarde SM, de Castro SM, Kuiken SD, van Wagenveld BA. Symptomatic marginal ulcer disease after Roux-en-Y gastric bypass: incidence, risk factors and management. *Obes Surg*. 2015;25(5):805-11.
21. Scheffel O, Daskalakis M, Weiner RA. Two important criteria for reducing the risk of postoperative ulcers at the gastrojejunostomy site after gastric bypass: Patient compliance and type of gastric bypass. *Obesity Facts*. 2011;4(SUPPL. 1):39-41.
22. Wilson JA, Romagnuolo J, Byrne TK, Morgan K, Wilson FA. Predictors of endoscopic findings after Roux-en-Y gastric bypass. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2194-9.
23. Azagury DE, Dayyeh BKA, Greenwalt IT, Thompson CC. Marginal ulcers after roux-en-y gastric bypass surgery: Risk factors, treatment and outcomes. *Gastroenterology*. 2010;138(5 SUPPL. 1):S478.
24. El-Hayek K, Timratana P, Shimizu H, Chand B. Marginal ulcer after Roux-en-Y gastric bypass: what have we really learned? *Surg Endosc*. 2012;26(10):2789-96.
25. Rodrigo DC, Jill S, Daniel M, Kimberly C, Maher EC. Which Factors Correlate with Marginal Ulcer After Surgery for Obesity? *Obes Surg*. 2020;30(12):4821-7.
26. Skogar ML, Sundbom M. Nonsteroid anti-inflammatory drugs and the risk of peptic ulcers after gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2022;18(7):888-93.
27. Sverden E, Mattsson F, Sonden A, Leinskold T, Tao W, Lu Y, et al. Risk factors for marginal ulcer after gastric bypass surgery for obesity: A population-based cohort study. *Annals of Surgery*. 2016;263(4):733-7.

28. Frandsen TF, Eriksen MB, Hammer DMG, Christensen JB, Wallin JA. Using Embase as a supplement to PubMed in Cochrane reviews differed across fields. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2021;133:24-31.
29. UCSF. UCSF Library Help Center; 2024 Citerad 20241110. [Available from: <https://libraryhelp.ucsf.edu/hc/en-us/articles/360035352534-Is-There-a-Difference-Between-PubMed-and-Embase>].
30. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613-24.
31. Duong M, Salvo F, Pariente A, Abouelfath A, Lassalle R, Droz C, et al. Usage patterns of 'over-the-counter' vs. prescription-strength nonsteroidal anti-inflammatory drugs in France. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(5):887-95.
32. Kebede YT, Mohammed BD, Tamene BA, Abebe AT, Dhugasa RW. Medication overuse headache: a review of current evidence and management strategies. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2023;4:1194134.
33. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011;14(2):145-61.
34. Süsstrunk J, Wartmann L, Mattiello D, Köstler T, Zingg U. Incidence and Prognostic Factors for the Development of Symptomatic and Asymptomatic Marginal Ulcers After Roux-en-Y Gastric Bypass Procedures. *Obesity Surgery*. 2021;31(7):3005-14.
35. Lu CL, Chang SS, Wang SS, Chang FY, Lee SD. Silent peptic ulcer disease: frequency, factors leading to "silence," and implications regarding the pathogenesis of visceral symptoms. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(1):34-8.
36. Bjerkan KK, Sandvik J, Nymo S, Græslie H, Johnsen G, Mårvik R, et al. Vitamin and Mineral Deficiency 12 Years After Roux-en-Y Gastric Bypass a Cross-Sectional Multicenter Study. *Obesity Surgery*. 2023;33(10):3178-85.
37. Ajeigbe K, Aibangbee K, Saeed S, Ajeigbe O, Onifade A. Folic acid protects and heals gastric mucosa: role of acid output, inflammatory cytokines, angiogenic and growth factors. *The Journal of Basic and Applied Zoology*. 2022;83(1):15.