

# Da magesår ble en infeksjonssykdom

*Michael 2023; 20: 332–40.*

*Magesår ble frem til 1990-tallet sett på som en psykosomatisk lidelse, hvor stress, røyking og økt magesyre ble betraktet som de viktigste risikofaktorene. Moderne medikamenter hadde god effekt på sårtilheling, men tilbakefall var hyppig hos mange pasienter. I løpet av et tiår endret synet på sykdommen seg fullstendig, og det ble klart at magesår hovedsakelig var forårsaket av en bakterie, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), og altså var en infeksjonssykdom. Bakterien ble oppdaget av Barry Marshall og Robin Warren. Historien hører til de sjeldne, men banebrytende endringer som enkelte ganger skjer i medisinen.*

Magesår, *ulcus pepticum*, er en fellesbetegnelse for *ulcus ventriculi*, sår i magesekken, og *ulcus duodeni*, sår på tolvfingertarmen. Det er mange likheter mellom *ulcus ventriculi* og *ulcus duodeni*, men også forskjeller. Ved *ulcus ventriculi* kan det være lav utskillelse av magesyre, mens det ved *ulcus duodeni* er hypersekresjon. Det er økt kreftrisiko kun ved *ulcus ventriculi*. Arv, røyking, alkoholmisbruk, økt magesyre og særlig stress var ansett som risikofaktorer og magesår var lenge sett på som en psykosomatisk sykdom.

## Historisk perspektiv på magesår

I klassisk psykoanalytisk teori var magesår en av «de hellige sju» psykosomatiske sykdommene; astma, ulcerøs kolitt, tyreotoksikose, essensiell hypertensjon, reumatoid artritt, neurodermatitt og magesår.

Ifølge den psykoanalytiske spesifisitetsteorien kunne bestemte, uløste psykologiske konflikter føre til bestemte sykdommer (1). Teorien ble på 1970-tallet utfordret av den bio-psyko-sosiale modellen, utviklet av Georg L. Engel (1913–1999) (2). Engel var indremedisiner og psykiater og tok avstand både fra den psykoanalytiske teorien og den moderne, reduksjonis-

tiske bio-medisinske modellen, som skilte sterkt mellom kropp og sjel. Han påpekte den ofte komplekse interaksjonen mellom de biologiske (fysiologiske), psykiske (følelser, adferd, mestring og attribuering) og sosiale (kulturelle, familiære) faktorene både ved somatiske og psykiske lidelser. Dette ble et viktig perspektiv innen psykosomatikk. Teorien beskrev betydningen av disponerende, utløsende, vedlikeholdende og beskyttende faktorer for sykdomsutvikling og tilheling. Stress som utløsende faktor var lenge viktig i behandlingen av magesår. På 1960-tallet fikk pasientene en til to ukers kur med ro og skånekost, som bestod av mye melk, fiskeboller og rikelig med vann, og ingen krydret mat eller kaffe. På 1970-tallet begynte man å gjøre vagotomi ved ulcus duodeni. Man kuttet da vagusnerven langs spiserøret og på overflaten av magesekken for å redusere syreproduksjonen. På 1980-tallet kom de første medikamentene som reduserte syreproduksjonen, først H<sub>2</sub>-blokkere og senere protonpumpehemmere. Det var nå ikke vanskelig å få magesår til å gro, men den høye residivfrekvensen på ca. 80 % var et stort problem.

### Oppdagelsen av *Helicobacter pylori*

Det ble begynnelsen på et paradigmeskifte da den unge australske legen Barry Marshall (f. 1951), som var i gang med å utdanne seg til gastroenterolog, sammen med sin kollega, patolog Robin Warren (f. 1937), på begynnelsen av 1980-tallet fant at pasienter med magesår hadde en bakterie i magesekken. Bakterien var imidlertid vanskelig å dyrke. Vanligvis vokser bakterier raskt hvis de blir inkubert på blodskål, ofte innen et døgn. Påsken 1982 hadde Barry Marshall tatt biopsier fra flere pasienter med magesår og inkubert biopsiene på blodskål. På grunn av påsken og lav bemanning tok det fem dager før noen så på blodskålene, og da var det tydelig vekst av en bakterie. Denne kunne de nå identifisere og karakterisere. Bakterien ble først kalt *Campylobacter*, senere *Helicobacter pylori*. Det var stor skepsis til funnet blant gastroenterologer verden over, og mange mente at bakterier ikke kunne vokse i magesekken på grunn av det vanligvis sure miljøet der. Allerede i 1983 holdt Barry Marshall et innlegg på et internasjonalt gastro-møte i Belgia, men skepsisen var, forståelig nok, fortsatt stor. Medisinske funn må kunne reproduseres og verifiseres. For å oppfylle Kochs postulat, som sier at for å bevise at en bakterie forårsaker en sykdom må mikroorganismen kunne isoleres og fremstilles i renkultur, den må ikke forekomme ved andre sykdommer og den isolerte mikroorganismen må være i stand til å fremkalle sykdommen hos forsøksdyr, drakk Barry Marshall i 1984 en cocktail inneholdende væske og en stor dose *H. Pylori* (3). Han var før forsøket gastrokopert og det var funnet helt normal magesekk uten bak-

terier. Etter tre dager ble han uvel, fikk magesmerter, dårlig ånde og oppkast uten magesyre. Nye gastrokopier etter 10 og 14 dager viste betydelig gastritt og han fikk behandling med antibiotika, som fjernet plagene. Forskningen på *H. pylori* skjøt skikkelig fart på 1990-tallet. De aller fleste pasienter med magesår viste seg å ha bakterien i magesekken eller tolvfingertarmen. Det ble vist at den mest effektive behandlingen var en 10 dagers trippelkur bestående av vismut og to typer antibiotika (4), og en av de første kliniske studiene som viste god effekt på tilheling av ulcus duodeni kom i 1990 (5). Funnet av *H. pylori* kom på et utrolig velpassende tidspunkt i forhold til vår forskning på ulcus duodeni og funksjonell dyspepsi i Bergen.

### **Studie av kognitiv terapi ved ulcus duodeni (1987–1991)**

Fra 1984 jobbet jeg (IW f.1949) som assistentlege ved gastroseksjonen på Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus. Som de fleste andre trodde også jeg at magesår var en psykosomatisk lidelse. I 1987 startet vi et klinisk forskningsprosjekt hvor formålet var å redusere tilbakefallsfrekvensen ved ulcus duodeni ved å lære pasientene stressmestring. Sammen med Tone Tangen Haug (f.1948) tok jeg utdanning i kognitiv terapi, dels i Sverige og dels ved at vi inviterte nasjonale og internasjonale forelesere til Bergen. Professor Arnold Berstad (1940–2020), som var en åpen, nysgjerrig og aktiv forsker og veileder, var villig til å være hovedveileder og professor Holger Ursin (1934–2016) ved Institutt for biologisk og medisinsk psykologi ble bi-veileder. Vi inkluderte 100 pasienter med ulcus duodeni, og ved en tilfeldig fordeling skulle halvparten få ti timer kognitiv terapi mens den andre halvparten skulle få «behandling som vanlig». Pasientene ble inkludert i studien etter at de hadde fått påvist sår på tolvfingertarmen ved endoskopi og tilheling etter fire til åtte uker på protonpumpehemmer (omeprazol). Ved inklusjon ble en rekke anamnesticke og psykososiale variabler registrert og alle pasientene ble bedt om å kontakte undertegnede for ny gastroskopi hvis de fikk mageplager i mer enn 3 dager. Da vi hadde inkludert 28 pasienter fant vi ved den planlagte 10 ukers kontrollen at 10/14, 71 % av pasientene i gruppen som fikk samtaleterapi hadde fått tilbakefall med nytt sår mot bare 3/14, 21 %, i kontrollgruppen. Forskjellen var statistisk signifikant (p-verdi 0,015). Vår forståelse av dette var at det kan medføre økt angst i en oppstartfase av samtaleterapi og protokollen ble derfor endret til at pasientene fikk syrereduserende medisin i den første fasen av samtaleterapien. At kognitiv terapi kunne øke tilbakefallsfrekvensen ved ulcus duodeni var ikke det vi forsøkte å vise, men det var uansett et interessant funn og ble publisert som leserbrev i *The Lancet* i 1990 (6). Ytterligere 72 pasienter ble inkludert i studien, og totalt fikk 43 av 51 pasienter (84 %) i terapigruppen

tilbakefall i løpet av 1 år mot 45 av 49 (92 %) i kontrollgruppen. Kun 12 pasienter var uten tilbakefall. Gjennomsnittlig residivfri tid i gruppen som fikk kognitiv terapi var 26,2 uker og i kontrollgruppen 24,5 uker. Det var ingen signifikant forskjell i residivfrekvensen eller tid fra tilheling til nytt sår oppstod, så vår hypotese om at vi kunne redusere tiden uten residiv eller residivfrekvensen ved å lære pasientene stressmestring ble ikke bekreftet (7).

### **Studie av utryddelse av *H. pylori* ved *ulcus duodeni* (1990–1993)**

Arnold Berstad deltok på verdenskongressen for gastroenterologer i Sidney, Australia i 1990. Der hørte han med stor interesse et foredrag av Barry Marshall om funnet av *H. pylori*. Det var allerede begynt å bli stor forskningsinteresse for temaet, og studier tydet på at residivfrekvensen kunne reduseres ved å utrydde bakterien. *H. pylori* påvises ved en <sup>14</sup>C urea pusteprøve, en undersøkelse som var etablert på Haukeland Sykehus. Vi undersøkte derfor hvor mange av de pasientene som deltok i vårt forskningsprosjekt og som hadde fått tilbakefall av *ulcus* som var infisert, og fant at 99% hadde bakterien. Vi utvidet derfor vårt forskningsprosjekt til også å omfatte en studie hvor de pasientene som hadde hatt minst tre sår i løpet av de siste to årene og var *H. pylori*-positive skulle få tilbud om trippelbehandling, bestående av vismut og to typer antibiotika. I Odde hadde jordmor Brita Torkelsen tidlig på 1900-tallet laget en vismut-mikstur som hjelp mot mageplager. Blant pasienter på Vestlandet gikk den i mange år under navnet «Marshall-hjelpen», oppkalt etter den amerikanske utenriksministeren George C. Marshall (1880–1959), som initierte amerikansk støtte til gjenreisningen av Europa etter andre verdenskrig i perioden 1948–1951. Denne miksturen inngikk i trippelkuren, sammen med oxytetracyclin og metronidazol. Prosjektet startet i 1990 og ble avsluttet i 1993, og var første gang trippelkuren ble testet i et klinisk forskningsprosjekt i Norge. Selve kuren gav sterke bivirkninger i form av diaré og kvalme, men den lange sykdomsperioden pasientene hadde vært gjennom, gjennomsnittlig 12,7 år, virket nok sterkt motiverende for å fullføre kuren. 74 pasienter ble inkludert, og formålet var å redusere residivfrekvensen og undersøke livskvaliteten ved inklusjon og etter 1 år. Livskvaliteten ble undersøkt med Psychosocial Adjustment to Illness Scale (PAIS-SR) (8). *H. pylori* ble utryddet hos 71 av 74 pasienter (96 %). Av de tre som fortsatt var infisert fikk en pasient tilbakefall med nytt sår i løpet av året, mens ingen av de pasientene hvor bakterien var utryddet fikk tilbakefall. Residivfrekvensen gikk altså hos disse pasientene ned fra 100 % i psykoterapidelen av studien mot 0,4 % etter trippelbehandling. Reinfeksjonsfrekvensen første året var lav, kun 2 pasienter, og disse ble *H. pylori*-negative etter ny trippelkur. Livskvalitetsmålingen gjort

DUODENAL ULCER:  
Psychological and bacteriological factors

INGVARD WILHELMSSEN



DEPARTMENT OF PSYCHIATRY  
MEDICAL DEPARTMENT A, DIVISION OF GASTROENTEROLOGY  
DEPARTMENT OF BIOLOGICAL AND MEDICAL PSYCHOLOGY  
UNIVERSITY OF BERGEN

BERGEN, NORWAY 1994

*Figur 1. Forsiden til Ingvard Wilhelmsens doktorgrad ved Universitetet i Bergen (10). (Foto: Ingvard Wilhelmsen)*

ved inklusjon i studien og etter ett år viste at pasientene som hadde fått utryddet *H. pylori* var blitt signifikant mer fornøyd med helsevesenet, hadde signifikant bedre seksuell relasjon og de hadde signifikant lavere skåre på psykologisk distress (9).

## En 12 års observasjons-studie (1992–2004)

Etter at jeg hadde disputert i 1995 på en doktorgrad kalt «Duodenal Ulcer: Psychological and bacteriological factors» (10) (figur 1), ble pasientene fulgt opp i ytterligere ni år. Parallelt med ulcus-studien hadde vi gjort en lignende klinisk studie på funksjonell dyspepsi, som er pasienter med magesplager uten påviselig magesår. I denne studien ble også 100 pasienter inkludert og halvparten tilfeldig fordelt til ti timer kognitiv terapi eller «behandling som vanlig». Vi hadde også på disse pasientene registrert en rekke basisdata fra de ble inkludert i psykoterapistudiene, og vi gjorde blant annet en sammenlignende studie av de 100 pasientene med ulcus duodeni, 100 med funksjonell dyspepsi og 100 normale kontroller<sup>11</sup>. Kontrollpersonene var matchet med pasientene når det gjaldt fødselsdata og kjønn. Datane viste at pasientene med funksjonell dyspepsi skilte seg tydelig fra pasientene med ulcus duodeni og de normale kontrollene. De hadde signifikant høyere skåre på angst, generell psykopatologi og depresjon og også flere subjektive somatiske plager, særlig fra muskel-skjelettsystemet enn pasientene med magesår og de normale kontrollene. Pasientene med ulcus duodeni plasserte seg på de fleste parametrene mellom pasientene med funksjonell dyspepsi og de normale, friske kontrollene. I en oppfølgende langtidsstudie av ulcus-pasientene deltok 70 pasienter. Alle hadde hatt minst tre sår før trippelbehandlingen, og ble de første fem årene fulgt med årlig gastroskopi og til slutt ti år etter utryddelsen av *H. pylori*. Kontrollpersonene var de samme ved tiårskontrollen som ved baseline av psykoterapistudien 12 år tidligere. I oppfølgingsperioden døde en pasient av cancer, en fikk Alzheimer og en kvinne fant ut at hun var for gammel til å være med på hele studien. Både pasientene og kontrollene fylte ut skjemaer som registrerte en rekke psykologiske og somatiske variabler og ved tiårskontrollen ble pasientene kontaktet via telefon av en sykepleier når det gjaldt hvor fornøyd de var med trippelkuren. Svaralternativene var «svært fornøyd», «fornøyd» og «ikke fornøyd». Ingen pasienter svarte «ikke fornøyd», en var «fornøyd» og resten var «svært fornøyd». I løpet av de ti årene etter vellykket trippelbehandling var fem pasienter blitt reinfisert, og bakterien ble fjernet med ny trippelkur. Kun en pasient fikk et nytt sår i løpet av oppfølgingsperioden. Han fikk et blødende sår ni år etter behandlingen, til tross for at han fortsatt var *H. pylori*-negativ. Ved baseline var angst og nevrotisisme høyere hos ulcus duodeni-pasientene enn kontrollene, men dette var normalisert ved tiårs kontrollen. Vår konklusjon var at pasienter med residiverende ulcus duodeni blir helbredet ved utryddelse av *H. pylori* og den moderate økningen av angst og nevrotisisme ved baseline var sannsynligvis sekundært til å ha en infeksjonssykdom med



stadige tilbakefall, og ikke årsaken til sykdommen<sup>12</sup>. Vi fant altså et svar på spørsmålet om høna og egget.

## Diskusjon

Det kan kalles et paradigmeskifte innen medisin at magesår viste seg å være en infeksjonssykdom. Barry Marshall og Rudi Warren fikk da også i 2005 sin velfortjente nobelpris i medisin for sin oppdagelse. Det finnes fortsatt mange i Norge som har fått fjernet store deler av magesekken på grunn av magesår, men både denne operasjonen og vagotomi, er ikke lenger aktuelle behandlingsmetoder av magesår.

Men er da det slik at psykososiale forhold ikke spiller noen rolle ved ulcus duodeni? Mange studier viser at forløpet og opplevelsen av somatiske lidelser ofte påvirkes av hvorledes pasienten forholder seg til sin sykdom, og både personlighetsfaktorer, psykiske vansker og livshendelser kan påvirke forløpet, både rent somatisk og når det gjelder livskvalitet. Vi vet at kun 15–20 % av de som har *H. pylori* i magesekken får magesår. De «gamle» risikofaktorene som økt magesyre, røyking, angst eller depresjon og belastende livshendelser vil kunne bidra til å vippe pasienten inn i sårgruppen. Den økte angsten som noen av våre pasienter kanskje opplevde i begynnerfasen av samtaleterapien kan ha bidratt til at endel av pasientene fikk tilbakefall. Det er heldigvis ikke slik at man kan få magesår av å gå i kognitiv terapi. Forsiktighet er bare nødvendig dersom man har et nygrodd sår, da kan man forlenge kuren med syrehemmende medisin i begynnerfasen av psykoterapi. Kognitiv terapi er en veldokumentert og god behandling ved en rekke psykologiske lidelser, for eksempel hypokondri<sup>13</sup>. I studien av de 100 pasientene med funksjonell dyspepsi hvorav halvparten fikk 10 timer samtaleterapi mens den andre halvparten fikk «behandling som vanlig», hadde kognitiv terapi god effekt<sup>14</sup>, og dette var emnet for doktoravhandlingen til Tone Tangen Haug i 1994.

*H. pylori* er i dag sjelden forekommende i vestlige land med meget lav insidens og prevalens mens den er høy i utviklingsland. Uten *H. pylori* er det vanskelig, men ikke umulig å utvikle magesår. Opp mot 25 % av de som får ulcus ventriculi har brukt medikamenter som kan skade mageslimhinnen, som for eksempel store doser NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) eller acetylsalicylsyre, særlig hvis disse er kombinert med blodtynnende medisin. Man kan også se utvikling av magesår under intensivbehandling f.eks. etter svære traumer.

Det interessante med forskning er at man ikke kan bestille det resultatet man ønsker. Vi må være åpne for det dataene viser, og publisere både funn som støtter eller forkaster våre hypoteser. På en forskerkonferanse i USA

skulle en erfaren og merittert professor holde åpningsforedraget. Han startet med å peke mot taket i auditoriet. Alle så opp, og kunne lese inskripsjonen «In God we trust». Foredragsholderen startet sitt innlegg med å si: «In God we trust. Everybody else needs data». Det har vi nå, og kan derfor slå fast at magesår er en infeksjonssykdom. Vårt immunsystem påvirkes imidlertid av en rekke faktorer, blant annet kosthold, søvn, emosjonelle utfordringer og langvarig stress. Det er grunnen til at forløpet av en somatisk lidelse kan påvirkes av slike faktorer. Ved infeksjonssykdommer forårsaket av bakterier er det likevel fortsatt antibiotika som er «the drug of choice», selv om den bio-psyko-sosiale modellen fortsatt har sin berettigelse. For å få tuberkulose er det nødvendig å ha tuberkelbasillen, men det er ofte sterkt bidragende om du har vært utsatt for kulde, og sykdommen forlenges av f.eks. dårlig kosthold.

## Litteratur

1. Alexander F. *Psychosomatic Medicine*. New York: Norton, 1950.
2. Engel G. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 1977; 196: 129-136.
3. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, et al. Attempt to fulfill Koch's postulates for *Campylobacter*. *Medical J of Australia* 1985; 142: 436-139. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1985.tb113443.x>
4. Borody TJ, George LL, Brandl S, et al. Helicobacter pylori Eradication with Coxocycline-Metronidazole-Bismuth Subcitrate Triple Therapy. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 281-4.
5. Rauws E, Tytgat G. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of Helicobacter Pylori. *Lancet* 1990; 335: 1233-5.
6. Wilhelmsen I, Haug TT, Berstad A, et al. Increased relapse of duodenal ulcer in patients treated with cognitive psychotherapy. *Lancet* 1990; 336: 307.
7. Wilhelmsen I, Haug TT, Ursin H, et al. Effect of short-term cognitive psychotherapy on recurrence of duodenal ulcer: a prospective, randomized trial. *Psychosom Med* 1994; 56: 440-448.
8. Wilhelmsen I, Bakke A, Haug TT et al. Psychosocial Adjustment to Illness Scale (PAISSR) om a Norwegian Material of Patients with Functional Dyspepsia, Duodenal Ulcer, and Urinary Bladder Dysfunction. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 611-617.
9. Wilhelmsen I, Berstad A. Quality of Life and Relapse of Duodenal Ulcer before and after Eradication of Helicobacter pylori. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 874-879.
10. Wilhelmsen I. *Duodenal ulcer – psychological and bacteriological factors*. Doktorgradsavhandling. Bergen: Universitetet i Bergen, 1994
11. Haug TT, Svebak S, Wilhelmsen I et al. Psychological factors and somatic symptoms in functional dyspepsia. A comparison with duodenal ulcer and healthy controls. *J of Psychosom Res* 1994; 38 : 281-291.



12. Wilhelmsen I, Berstad, A. Reduced Relapse Rate in Duodenal Ulcer Disease leads to Normalization of Psychological Distress: Twelve-year Follow up. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 717-721.
13. Veddegjærde K-E, Sivertsen B, Skogen JC, et al. Long-term effect of cognitive-behavioural therapy in patients with Hypochondriacal Disorder. *B J Psych Open* 2020; 6, e42-e42: 1-7. doi: 10.1192/bjo.2020.22
14. Haug TT, Wilhelmsen I, Svebak S, et al. Psychotherapy in functional dyspepsia. *J Psychosom Res* 1994; 38: 735 – 44.

*Ingvard Wilhelmsen*  
*Ingvard.Wilhelmsen@uib.no*  
*Åstveitveien 60,*  
*5160 Øvre Ervik*

*Ingvard Wilhelmsen er professor emeritus ved Universitet i Bergen. Han er spesialist i indremedisin, fordøyelsessykdommer og psykiatri.*