

## UPPDATERADE RIKTLINJER FÖR HANDLÄGGNING AV BARN MED HELICOBACTER PYLORI-INFEKTION

# Strategin »testa och behandla« rekommenderas inte för barn

**Thomas Casswall**, docent, överläkare  
● thomas.casswall@ki.se

**Henrik Arnell**, med dr, överläkare, patientflödeschef, båda enheten för barn-gastroenterologi, hepatologi och nutrition, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

**Nya uppdaterade** europeiska och nordamerikanska rekommendationer för handläggning av *Helicobacter pylori*-infektioner hos barn i Europa och Nordamerika har nyligen publicerats [1]. Riktlinjerna har tagits fram av en arbetsgrupp från de båda kontinenternas barn-gastroenterologiska sällskap, ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) och NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), och en av artikelförfattarna (TC) har ingått som svensk representant.

Riktlinjerna innefattar en systematisk uppdatering av litteraturen som publicerats under åren 2009–2014. Den så kallade GRADE-skattningen [2] användes för att bedöma kvalitet på evidens. Utifrån detta formulerade gruppen 16 rekommendationer genom en Delfiprocess, där varje rekommendation bedömdes enligt GRADE såsom antingen »stark - vi rekommenderar« eller »svag - vi föreslår«. Grad av evidens bedömdes som låg, måttlig eller stark, varefter minst 75 procent av deltagarna vid ett fysiskt beslutsmöte måste rösta ja för att godkänna rekommendationen.

Varje rekommendation innehåller dessutom en så kallad praktisk poäng, hur man bör göra och en kommentar.

Riktlinjer för utredning och behandling av dyspepsi, magsår och *H pylori*-infektion hos vuxna har ny-

»Däremot är funktionella buksmärtor vanliga hos barn, och många onödiga *H pylori*-test utförs ...«

ligen presenterats i Läkartidningen [3]. Dessa riktlinjer avviker i flera avseenden från rekommendationer som gäller för barn med *H pylori*-infektion. Hos barn, i motsats till hos vuxna, förekommer i princip inte cancer i magsäcken, varför man inte behöver oroa sig för den aspekten vid infektion.

Däremot är funktionella buksmärtor vanliga hos

**TABELL 1.** Rekommenderade alternativ för förstahandsbehandling vid *H pylori*-infektion hos barn.

H pylori-känslighet enligt resistensmönster	Föreslagen behandling
Känd	
Känslighet för KLA och MET	PPI-AMO-KLA, 14 dagar i standarddos eller sekvensbehandling i 10 dagar <sup>1</sup>
Resistens mot KLA, känslighet för MET	PPI-AMO-MET, 14 dagar i standarddos eller vismutbaserad <sup>3</sup>
Resistens mot MET, känslighet för KLA	PPI-AMO-KLA, 14 dagar i standarddos eller vismutbaserad <sup>3</sup>
Dubbelresistens mot KLA och MET	PPI-AMO-MET, 14 dagar, högdos AMO <sup>2</sup> eller vismutbaserad <sup>3</sup>
Okänd	
	Högdos PPI-AMO-MET, 14 dagar eller vismutbaserad <sup>3</sup> eller PPI-AMO-MET-KLA, 14 dagar

PPI = protonpumpshämmare; AMO = amoxicillin; KLA = klaritromycin; MET = metronidazol.

<sup>1</sup>PPI + AMO i 5 dagar följt av PPI + KLA + MET i ytterligare 5 dagar.

<sup>2</sup>Högdos AMO: Kroppsvikt 15–24 kg 750 + 750 mg/dag; 25–34 kg 1000 + 1000 mg/dag; > 35 kg: 1500 + 1500 mg/dag.

<sup>3</sup>Vismut skrivs ut på licens som De-Nol tablett 120 mg. De-Nol innehåller antingen vismuttrikalciumdicitrat eller vismutsubsalicylat beroende på vilket land det importeras från.

Vid pc-allergi: Om känslighet för KLA och MET, byt ut AMO mot MET. Om resistens mot KLA ge vismutbaserad behandling med tetracyklin om barnet är över 8 år och ingen resistens mot tetracyklin föreligger.

### HUVUDBUDSKAP

- Nya uppdaterade europeiska och nordamerikanska riktlinjer för handläggning av barn med *Helicobacter pylori*-infektion presenteras.
- Barn med funktionella buksmärtor bör inte utredas avseende förekomst av *H pylori*, och strategin »testa och behandla« (test and treat) rekommenderas inte för barn.
- Behandling av *H pylori*-infektion utan samtidigt påvisat sår i magsäck eller tolvfingertarm bör ske restriktivt.
- En eradikeringsfrekvens om minst 90 procent eftersträvas, varför antibiotikaval ska baseras på resistensmönster vid odling. Klaritromycin ska endast ges om känslighet vid odling föreligger.
- 14 dagars behandling och strikt behandlingsföljsamhet rekommenderas.
- Eradikeringbehandling av en *H pylori*-infektion bör följas upp efter 4–8 veckor med ett pålitligt icke-invasivt test såsom ureautandningstest (<sup>13</sup>C-UBT) eller avföringstest för *H pylori* (HpSA).

**TABELL 2.** Standarddoser vid behandling av H pylori-infektion hos barn.

Läkemedel	Kroppsvikt/ålder	Morgondos (mg)	Kvällsdos (mg)
● Protonpumpshämmare <sup>1</sup> (omeprazol eller esomeprazol)	15–24 kg	20	20
	25–34 kg	30	30
	≥ 35 kg	40	40
● Amoxicillin	15–24 kg	500	500
	25–34 kg	750	750
	≥ 35 kg	1000	1000
● Klaritromycin	15–24 kg	250	250
	25–34 kg	500	250
	≥ 35 kg	500	500
● Metronidazol	15–24 kg	250	250
	25–34 kg	500	250 <sup>2</sup>
	≥ 35 kg	500	500
● Vismut <sup>3</sup>	< 10 år	262	4 gånger dagligen
	≥ 10 år	524	4 gånger dagligen

<sup>1</sup>Dosen för protonpumpshämmare (PPI) är inte ekvipotent. Ovanstående dos gäller för omeprazol och esomeprazol. Se Fass för övriga PPI.

<sup>2</sup>Om metronidazol oral lösning ges så delas dosen i två lika delar.

<sup>3</sup>Vismut skrivs ut på licens som De-Nol tablett 120 mg. De-Nol innehåller antingen vismuttrikaliumdicitrat eller vismutsubsalicylat beroende på vilket land det importeras från.

**TABELL 3.** Räddningsbehandling (rescue therapy) vid behandlingssvikt hos barn med H pylori-infektion.<sup>1</sup>

Initial antibiotikakänslighet	Tidigare antibiotikaregim	Räddningsbehandling
● Känslighet för KLA och MET	PPI-AMO-KLA	PPI-AMO-MET
	PPI-AMO-MET	PPI-AMO-KLA
● Känslighet för KLA och MET	Sekvensbehandling (se Tabell 1)	Överväg re-endoskopi för odling. Behandla enligt resistensmönster i 14 dagar eller behandla som vid dubbelresistens (se Tabell 1)
● Resistens mot KLA	PPI-AMO-MET	Behandla som vid dubbelresistens i 14 dagar (se Tabell 1)
● Resistens mot MET	PPI-AMO-KLA	Överväg re-endoskopi för odling. Behandla enligt resistensmönster i 14 dagar eller behandla som vid dubbelresistens (se Tabell 1)
● Primär antibiotikakänslighet, okänd	PPI-AMO-MET, PPI-AMO-KLA eller sekvensbehandling	Överväg re-endoskopi för odling eller behandla som vid dubbelresistens (se Tabell 1)

PPI = protonpumpshämmare; AMO = amoxicillin; KLA = klaritromycin; MET = metronidazol.

<sup>1</sup>Till ungdomar som avslutat sin tillväxt kan levofloxacin övervägas, och till barn över 8 år kan tetracyklin övervägas tillsammans med PPI och AMO. Dock rekommenderas kontakt med barn gastroenterolog eller läkare med stor erfarenhet av H pylori-behandling i dessa komplicerade fall.

barn, och många onödiga H pylori-test utförs vid denna frågeställning. Det saknas studier som visar på samband mellan funktionella buksmärtor och H pylori-infektion, och den enda randomiserade barnstudien som publicerats är en mindre finsk studie omfattande tio barn i vardera behandlingsgruppen, som inte visade på mer symtomlindring av eradikeringsbehandling än placebo [4]. Därför är det viktigt att minska onödigt testande av H pylori-förekomst.

Åtskilliga behandlingsstudier av H pylori-infektion hos barn har därtill, trots trippelbehandling, visat på en så låg eradikeringsfrekvens som mindre än 70 procent [5]. Dessa resultat är sämre än hos vuxna och anses bero på dålig behandlingsföljsamhet tillsammans med primär och sekundär resistens mot vald behandlingsregim [6]. Barn har ofta behandlats med fler anti-

biotikakurer än vuxna [7], vilket kan öka förekomsten av resistens.

För att en behandling ska anses vara effektiv bör en eradikeringsfrekvens per protokoll på mer än 90 procent uppnås [8]. För att uppnå en ökad eradikering bör antibiotika väljas utifrån resistensmönstret vid odling och barn och vårdnadshavare i större utsträckning involveras i behandlingen för bättre behandlingsföljsamhet.

Jämfört med tidigare barnriktlinjer från 2011 [9] understryks nu att icke-invasiv diagnostik av H pylori hos barn i princip inte bör ske och att eradikeringsbehandling av H pylori-infektion utan påvisat sår i matstrupe, magsäck eller tolvfingertarm bör ske restriktivt. Vidare understryks att vårdnadshavare och barnen själva bör vara tydligt delaktiga i behandlings-

besluten, att behandlingstiden är längre (i regel 14 dagar) och att en högre antibiotikados ska ges. Slutligen är behandlingsschemana tydligare än tidigare, där även förslag på så kallad räddningsbehandling presenteras (Tabell 1-3).

Rekommendationen från 2011 [8] att primärutreda barn till föräldrar med ventrikelcancer har däremot

tagits bort. Dessa fall är extremt sällsynta, det finns ingen vetenskaplig dokumentation på området och barn gastroenterologer/barnläkare informeras i princip aldrig av vuxenläkare om dylika fall.

I Fakta 1 presenteras de 16 rekommendationerna i all korthet, fördelade enligt följande: Vem ska testas? Vilka diagnostiska test bör användas? Hur ska be-

## FAKTA 1. Sammanfattande rekommendationer (enligt GRADE-systemet) avseende barn med H pylori-infektion [1].

### VEM SKA TESTAS?

**1.** Målet med den kliniska undersökningen av barn med gastrointestinala symtom är att påvisa underliggande orsaker till symtomen snarare än enbart påvisa förekomst av H pylori. Uttalandet beskriver en konsensusuppfattning avseende behandlingsfilosofin för barn snarare än bevis, varför ingen rekommendation enligt GRADE angivits

**2a.** Vid endoskopi tas kompletterande biopsier för riktad H pylori-diagnostik endast om behandling bedöms bli aktuell om infektion bekräftas.

Det finns inga studier som berör denna punkt varför ingen GRADE-rekommendation kunnat anges

**2b.** Vid endoskopiskt en passant-fynd av H pylori-infektion med gastrit (till exempel i samband med utredning av IBD eller celiaki) kan behandling övervägas efter noggrant samråd med patient och vårdnadshavare om behandlingens risker och fördelar.

Svag rekommendation och låg grad av evidens

**2c.** Strategin »testa och behandla« (test and treat) för H pylori-infektion hos barn (det vill säga att behandla på enbart positiva fynd) bör inte användas.

Stark rekommendation och låg grad av evidens (indirekt)

**3.** H pylori-diagnostik bör utföras hos barn med ventrikel- eller duodenalsår. Om H pylori-infektion påvisas bör eradikeringsbehandling erbjudas och H pylori-eradikering bekräftas efter avslutad behandling.

Stark rekommendation och hög grad av evidens

**4.** H pylori-diagnostik bör inte ingå vid utredning av barn med funktionella buksmärter.

Stark rekommendation och hög grad av evidens

**5a.** H pylori-diagnostik bör inte ingå vid initial utredning av järnbristanemi hos barn.

Stark rekommendation och måttlig grad av evidens

**5B.** Vid endoskopisk utredning av barn med refraktär järnbristanemi, där andra orsaker uteslutits, kan H pylori-diagnostik övervägas.

Svag rekommendation och låg grad av evidens

**6.** H pylori-diagnostik kan övervägas vid utredning av kronisk immunmedierad trombocytopen purpura (ITP).

Svag rekommendation och låg grad av evidens

**7.** H pylori-diagnostik bör inte ingå vid utredning av kortvuxenhet.

Stark rekommendation och måttlig grad av evidens

**8.** H pylori-diagnostik bör ske tidigast 2 veckor efter avslutad behandling med protonpumpshämmare och 4 veckor efter avslutad antibiotikabehandling.

Stark rekommendation och låg grad av evidens

### VILKA TEST BÖR ANVÄNDAS?

**9a.** H pylori-diagnos bör vila på antingen a) en positiv H pylori-odling eller b) positiv histopatologi (enligt den uppdaterade Sydneyklassifikationen, det vill säga H pylori-positiv gastrit) [10] kombinerad med ytterligare ett annat biopsibaserat test (till exempel snabbureastest, PCR eller fluorescent in situ-hybridisering, FISH).

Stark rekommendation och hög grad av evidens

**9b.** För H pylori-diagnos vid övre endoskopi behövs minst sex biopsier från magsäcksslemhinnan (två biopsier från antrum pylori och två från corpus ventriculi för PAD, en biopsi för H pylori-odling från antrum och korpus och åtminstone en biopsi från antrum för kompletterande diagnostik enligt 9a).

Stark rekommendation och låg grad av evidens

**10.** Antikroppsbasead H pylori-diagnostik (IgG, IgA) i serum, helblod, urin och saliv bör inte användas i klinisk rutinverksamhet.

Stark rekommendation och hög grad av evidens

### HUR BEHANDLA OCH FÖLJA UPP?

**11.** Resistensbestämning för aktuell H pylori-stam bör efterfrågas och behandlingen bör skraddarsys utifrån denna.

Stark rekommendation och låg grad av evidens

**12.** Val av förstahandsbehandling bör utvärderas vid regionala och/eller nationella centrum.

Stark rekommendation och låg grad av evidens

**13.** Behandlande läkare bör noggrant informera patienten/familjen om betydelsen av behandlingsföljsamhet för framgångsrik eradikering av H pylori.

Stark rekommendation och måttlig grad av evidens

**14.** Rekommenderad förstahandsbehandling presenteras i Tabell 1.

Stark rekommendation och måttlig till låg grad av evidens för föreslagna behandlingsregimer; låg för duration

**15a+b.** Behandlingsresultatet bör utvärderas tidigast 4 veckor efter avslutad H pylori-eradikering (stark rekommendation och måttlig grad av evidens) med antingen a) ureautandningstest (<sup>13</sup>C-UBT) eller b) tvåstegs monoklonalt fecesantigentest (HpSA).

Stark rekommendation och hög grad av evidens

**16.** Räddningsbehandling (rescue therapy) vid behandlingssvikt bör individualiseras och hänsyn tas till antibiotikakänslighet, barnets ålder och tillgängliga antibiotikaalternativ.

Stark rekommendation och låg grad av evidens

### KOMMENTARER TILL NÅGRA PUNKTER

**2b.** Risken att vara kroniskt infekterad och för möjlig uppkomst av sår i magsäck eller

tolvfingerarm och på sikt ventrikelcancer bör i samråd med patient och vårdnadshavare ställas mot riskerna med behandlingen, som behandlingssvikt med resistensutveckling, biverkningar, till exempel diarré och krampor, och negativ effekt på tarmfloran. Risken för H pylori-associerad ventrikelcancer eller MALT (mucosa-associated lymphoid tissue)-lymfom under barndomen är extremt låg i Europa och Nordamerika.

**2c och 4.** Många barn testas och behandlas i onödan på lösa, ofta direkt felaktiga grunder och utan föregående endoskopi. Risken är stor för ineffektiv behandling med resistensutveckling som följd och för att de egentliga orsakerna till barnets besvär förbises. Inga data finns som påvisar samband mellan H pylori-infektion hos barn och symtom vid avsaknad av magsår. Barn med långvariga buksmärter och avsaknad av alarmsymtom har sannolikt funktionella buksmärter och bör inte testas.

**6.** Flera mindre studier på barn inklusive en nyligen publicerad randomiserad kontrollerad studie [5] påvisade en korrelation mellan H pylori-eradikering och ökade trombocyttal vid ITP. Emellertid behövs ytterligare väldefinierade interventionsstudier som stöd för att denna rekommendation ska förstärkas.

**12.** Det aktuella resistensmönstret i Sverige för vuxna patienter med H pylori-infektion är känt [11], medan kunskapsläget avseende resistensmönster hos barn är betydligt sämre. Europeiska undersökningar visar på hög primär resistens [6], bland annat beroende på hög antibiotikaanvändning under barndomen. Vi uppmanar därför respektive mikrobiologiskt regioncentrum i Sverige att ta fram och tillgängliggöra resistensdata. Flertalet barn med H pylori-infektion är antingen själva inflyttade till Sverige eller har föräldrar som flyttat till Sverige från högendemiska områden såsom Afrika och Mellanöstern [12], Asien och Sydamerika. Resistensmönstret torde därför kunna variera högst betydligt.

**15.** Pålitligheten hos HpSA är jämförbar med <sup>13</sup>C-UBT (hög känslighet och specificitet hos barn) och utförandet är oberoende av åldern. <sup>13</sup>C-UBT och HpSA bör inte användas i rutinverksamhet utan framför allt vid uppföljning av eradikeringsbehandling. Se även rekommendationerna 1, 2C och 4.

handling och uppföljning se ut? Tabell 1 visar första handsbehandling vid olika typer av antimikrobiell resistens, i Tabell 2 beskrivs standarddosor och i Tabell 3 ges förslag på handläggning i olika situationer då primär behandling misslyckats.

Rekommendationerna kommer nu att införlivas i SPGHN:s (Svenska föreningen för pediatrik gastro-

enterologi, hepatologi och nutrition) nationella vårdprogram för *Helicobacter pylori*-infektion hos barn. Vi hoppas och tror att onödig diagnostik och inadekvat behandling och uppföljning därmed kan undvikas. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

○ Citera som: *Läkartidningen*. 2018;115:EYWW

## REFERENSER

- Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al; ESPGHAN; NASPGHAN. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(6):991-1003.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
- Agréus L, Simrén M. Nya riktlinjer för handläggning av dyspepsi, *H pylori* och magsår. *Läkartidningen*. 2017;114:ECUW.
- Ashorn M, Rägö T, Kokkonen J, et al. Symptomatic response to *Helicobacter pylori* eradication in children with recurrent abdominal pain: double blind randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(8):646-50.
- Oderda G, Shcherbakov P, Bontems P, et al; European Pediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Results from the pediatric European register for treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH). *Helicobacter*. 2007;12(2):150-6.
- Koletzko S, Richey F, Bontems P, et al. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut*. 2006;55(12):1711-6.
- Antibiotikaförskrivning i relation till sociodemografiska faktorer, komorbiditet och tillgänglighet till primärvård. En registerbaserad populationsstudie. Solna/Östersund: Folkhälsomyndigheten; 2014.
- Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):177-86.e3; discussion e12-3.
- Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al; *H pylori* Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(2):230-43.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161-81.
- Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, et al. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* strains in a random adult Swedish population. *Helicobacter*. 2006;11(4):224-30.
- Tindberg Y, Bengtsson C, Granath F, et al. *Helicobacter pylori* infection in Swedish school children: lack of evidence of child-to-child transmission outside the family. *Gastroenterology*. 2001;121(2):310-6.