

Nya råd från Läke­me­dels­ver­ket:

Trippelregim krävs mot H pylori Behandla bara om ulcus påvisats

Det krävs behandling med en kombination av tre läkemedel, en trippelregim, för att eliminera *Helicobacter pylori*. Flera alternativ är tänkbara, men sådana som kräver kort behandlingstid är att föredra eftersom det innebär bättre följsamhet mot ordinationen och mindre risk för resistensutveckling.

Eliminering av *H pylori* bör ske endast när man genom endoskopisk undersökning fastställt att patienten har ulcus-sjukdom. Varken funktionell dyspepsi eller gastrit orsakad av *H pylori* är indikation för behandlingen, inte heller kan man rekommendera elimineringsterapi i syfte att förebygga ventrikelcancer.

Detta är några huvudpunkter i de nya rekommendationer som Läke­me­dels­ver­ket publicerar i Information från Läke­me­dels­ver­ket 1:96. De baseras på ett arbetsmöte som genomfördes 26–27 september 1995.

Gastrit orsakad av *Helicobacter pylori* är en mycket vanlig infektion. I Skandinavien uppskattas 30–40 procent av hela befolkningen vara infekterad, och i vissa invandrargrupper är prevalensen ännu högre. Smitta sker ofta under barnåren, och i Nordeuropa förvärras årligen cirka 1 procent av förskolebarnen *H pylori*-infektion. På grund av förbättrade levnadsförhållanden har incidensen minskat under de senaste decennierna, och den kommer sannolikt att fortsätta minska. Det finns inga reserverar för *H pylori* utanför människa.

H pylori infekterar endast ventrikel­slimhinna och inducerar där en inflammation, en kronisk aktiv gastrit, med eller utan atrofi. En viktig vävnadsskadande faktor anses vara bakterie­enzymet ureas, som hydrolyserar urea till ammoniak. Ammoniak är toxiskt för slemhinnan. Vissa stammar bildar dessutom toxiner och är därigenom mer vävnadsskadande än andra.

Såväl värdfaktorer som en rad olika virulensfaktorer hos *H pylori* avgör den vidare utvecklingen av inflammationsprocessen. De flesta individer får enbart gastrit utan tydliga kliniska symtom,

medan andra utvecklar ulcussjukdom. Infektionen har mycket liten tendens till självläkning.

DIAGNOSTIK

För att diagnostisera infektion med *H pylori* finns en rad metoder, invasiva (odling, histologi, snabbureastest) och icke-invasiva (serologi, urea-utandningstest) (Tabell I). De invasiva metoderna kräver gastroskopi med biopsi.

Odling har hög diagnostisk säkerhet och är en förutsättning för resistensbestämning.

Histologi är i vana händer bra för att bedöma förekomsten av *H pylori* och morfologiska slemhinneförändringar.

Snabbureastest är det snabbaste och billigaste testet. Det visar god överensstämmelse med övriga invasiva metoder.

Det finns ett flertal kommersiella serologiska IgG-tester för att diagnostisera *H pylori*-infektion. Varje test kräver lokal utvärdering för att det prediktiva värdet skall kunna uppskattas, och sär-

skilt »snabbtest» på saliv och kapillärt blod måste granskas kritiskt. Observera att serologiska test inte är användbara för att bedöma den akuta behandlingseffekten, eftersom omslag från positivt till negativt test sker tidigast efter 1/2–1 år vid framgångsrik behandling.

Urea-utandningstest är en säker icke-invasiv metod, som är användbar såväl vid diagnostik av infektion som för att utvärdera behandlingseffekt.

Alla nämnda metoder är användbara i praktiskt kliniskt bruk för att diagnostisera en *H pylori*-infektion, förutsatt att rätt provtagningsteknik används. För samtliga utom serologi gäller att behandling med antibiotika samt protonpumpshämmare och/eller vismut bör vara avslutad minst fyra veckor före provtagning för att minska risken för falskt negativa resultat.

TERAPI

Antibakteriellt spektrum

H pylori är känsliga för ett flertal antibakteriella medel. Terapeutisk effekt

Tabell I. Lämpliga metoder för diagnostik av *H pylori*-infektion i rutinsjukvård.

Metod	Metodbeskrivning	Fördelar	Nackdelar
A. Invasiva (kräver endoskopi och biopsi)			
Odling	Transport inom 4 timmar i speciellt transportmedium (förvaras vid +4°C). Odlas i mikroaerofil miljö i 4–7(–10) dygn.	100-procentig specificitet. Kan användas för resistensbestämning.	Transport- och odlingsteknik relativt komplicerade, risk för falskt negativt svar.
Histologi	Färgas exempelvis med giemsa­färgning.	Påvisar bakterien morfologiskt. Slemhinne­morfologi kan bedömas samtidigt.	Kräver van histopatolog.
Snabbureas­test	Biopsin placeras i en lösning/agar gel med färgindikator och urea. Vid förekomst av <i>H pylori</i> höjs pH vilket leder till färgomslag.	Snabb (>90 procent positiva inom 3 timmar), enkel, billig metod.	Falskt negativt svar förekommer. Inkubation ≥24 timmar kan ge falskt positivt svar.
B. Icke-invasiva			
Serologi	IgG-antikroppar i blod mot <i>H pylori</i> -antigen. Påvisas oftast med ELISA. Kommersiella »snabbtest» finns.	Billig, enkel. Lämplig för screening och för långtidsuppföljning efter behandling.	För närvarande ej lämplig för uppföljning av behandling tidigare än 6 månader efter behandling. Lokal validering nödvändig, speciellt viktigt för »snabbtest».
Urea-utandnings­test	Patienten dricker ¹³ C/ ¹⁴ C-märkt urea som vid förekomst av <i>H pylori</i> hydrolyseras till ammoniak och ¹³ C/ ¹⁴ C-koldioxid. Koldioxiden detekteras i utandningsluften.	Enkel, förhållandevis billig. Lämplig för uppföljning av behandlingseffekt.	¹⁴ C radioaktivt – bör ej ges till gravida och barn (gäller ej ¹³ C-metoden).

är visad för tetracykliner, nitroimidazoler, klaritromycin och amoxicillin.

Den kliniska effekten av dessa medel vid monoterapi är i allmänhet dålig, varför de måste ges i kombination. Tilllägg med syrasekretionshämmande medel eller vismutsalter (s k trippelkur) ökar ytterligare möjligheten att eliminera H pylori.

Resistensutveckling

In vitro-resistens mot metronidazol rapporteras hos 10–40 procent av H pylori-stammar isolerade i Skandinavien. Den kliniska betydelsen av detta vid primär behandling med olika trippelkur är oklar, men vid förnyad behandling efter misslyckad primärterapi måste förekomsten av metronidazolresistens beaktas vid valet av terapi.

Klaritromycinresistens är ovanlig, totalt <3 procent i isolat från Skandinavien. Hos patienter där eliminering av H pylori misslyckats påvisas dock klaritromycinresistenta stammar betydligt oftare. Resistens mot tetracykliner är sällsynt. Resistens mot amoxicillin har ej beskrivits.

Resistensmönstret för H pylori måste följas, och förändringar kan komma att leda till ändrade behandlingsrekommendationer.

Preparatval vid primärbehandling

Vid val av behandling är elimineringsförmåga, biverkningar, ekologisk påverkan, behandlingstid samt kostnad av vikt. Elimineringens förmågan bör uppgå till minst 90 procent. Alla aktuella antibiotika har ekologiska effekter, men en kort behandlingstid ger generellt bättre följsamhet och mindre ekologisk påverkan.

Exempel på behandlingsalternativ som, framför allt vid ulcus duodeni-sjukdom, rapporteras ha eliminerat H pylori hos >90 procent av patienterna är:

- omeprazol 40 mg × 1, amoxicillin 500 mg × 3, metronidazol 400 mg × 3 i en vecka
- omeprazol 20 mg × 2, klaritromycin 250 mg × 2, metronidazol 400 mg × 2 i en vecka
- omeprazol 20 mg × 2, klaritromycin 500 mg × 2, amoxicillin 1 g × 2 i en vecka
- vismutsnitrat 75–150 mg × 4 eller subcitrat 120 mg × 4, tetracyklin 500 mg × 4, metronidazol 400 mg × 3 i tio dagar, med eller utan syrasekretionshämmande.

Informera patienten!

Då dessa regimer är komplicerade är omsorgsfull patientinformation viktig för att uppnå god följsamhet och därmed effektiv eliminering av bakterien.

Deltagare i arbetsmötet

Arbetsmötet om behandling av infektioner med *Helicobacter pylori* arrangerades av Läkemedelsverket och Statens legemiddelkontroll.

Den svenske arrangören representerades av docent *Bo Aronsson*, professor *Björn Beermann*, informationssekreterare *Christina Brandt*, dr *Ingrid Trolin*, med dr *Kajsa Tunér* samt docent *Arne Victor* och den norske av överlege *Steinar Madsen*, lege *Ann-Christine Midtvedt*, informationskonsulent *Heidi Reinell* och lege *Atle Waerstad*.

Övriga deltagare var distriktsläkare *Lars Agréus*, Öregrund, professor *Kjell Alestig*, Göteborg, docent *Andreas Aly*, Stockholm, professor *Arnold Berstad*, Bergen, överlege *Arvid Bjørneklett*, Oslo, distriktsläkare *Johan Brun*, Hudiksvall, biträdande professor *Åke Danielsson*, Umeå, docent *Sven Gustavsson*, Uppsala, professor *Terje Johannessen*, Trondheim, överlege *Frode Lerang*, Fredrikstad, docent *Tore Lind*, Skövde, docent *Lars Löf*, Uppsala, professor *Kjetil K Melby*, Oslo, docent *Lars Lundell*, Göteborg, docent *Gudmar Lönnerholm*, Uppsala, professor *Hermod Petersen*, Trondheim, överläkare *Rein Seensalu*, Huddinge, docent *Kristina Sjölund*, Lund, med dr *Svante Sjöstedt*, Huddinge, specialist i allmänmedisin *Karin Skarsaune*, Oslo, med dr *Magnus Ström*, Linköping, chefsöverläkare *Peter Unge*, Sandviken och professor *Torkel Wadström*, Lund.

De fyra angivna behandlingsalternativen tycks ge ungefär likvärdig effekt. Förekomsten av biverkningar är lägre för regimerna utan vismut, men läkemedelskostnaderna är högre. Lämpliga vismutberedningar finns för närvarande inte godkända i Sverige.

H₂-receptorantagonister och andra protonpumpshämmare än omeprazol har studerats vid kombinationsbehandling men dokumentationen är ännu sparsam.

Dubbelterapi olämplig

Dubbelterapi, dvs en kombination av en syrasekretionshämmande (protonpumpshämmande eller H₂-receptorantagonist) och ett antibiotikum (amoxicillin respektive klaritromycin) har lägre elimineringsförmåga än trippelkur även vid två veckors behandling. Denna typ av behandling rekommenderas därför ej.

Preparatval vid behandling efter misslyckad primärterapi

Kontrollerade behandlingsstudier efter misslyckad primärterapi saknas. Läkemedelsvalet bör ske med ledning av odling och resistensbestämning på biopsier tagna vid gastroskopi.

Behandling av ulcussjukdom

Grundläggande fakta för handläggning av patienter med dyspeptiska be-

svär är att ulcussjukdomen botas om man eliminerar H pylori-infektion samt att prevalensen av H pylori-infektion hos patienter med funktionell dyspepsi inte skiljer sig från normalpopulationen. Patienter med funktionell dyspepsi har inte någon dokumenterad nytta av att man eliminerar bakterien.

Eliminering av H pylori bör således endast ske hos patienter med fastställd ulcussjukdom.

Bland patienter som söker för magsbesvär i primärvården är funktionell dyspepsi cirka fem gånger vanligare än ulcus. Med dagens behandlingsmöjligheter är det därför viktigare än någonsin att identifiera patienter med ulcus, både för att kunna ge adekvat terapi och för att undvika överbehandling.

Diagnosen bör alltid ställas med hjälp av endoskopisk undersökning.

Diagnos av ulcussjukdom kan ej baseras på anamnes (»ulcuslik dyspepsi»), då anamnesen endast har ett positivt prediktivt värde på 20–40 procent i ett primärvårdsmaterial.

Det kliniska värdet av serologiska test vid dyspepsi diskuteras. Ett negativt test utesluter med stor sannolikhet duodenalulcus som genes till patientens besvär, förutsatt att testet är validerat och att patienten inte regelbundet tar acetylsalicylsyra (ASA)/NSAID.

För patienter som är H pylori-positiva men saknar tecken på ulcussjukdom vid endoskopi rekommenderas ej terapi mot H pylori.

Nyupptäckt ulcussjukdom

Diagnostik. Vid påvisande av ett ulcus duodeni är det inte nödvändigt att också rutinmässigt diagnostisera förekomst av H pylori, eftersom praktiskt taget alla patienter (cirka 95 procent) är infekterade med H pylori.

Vid ulcus ventriculi bör däremot diagnostik bedrivas för att skilja ut dem som är H pylori-positiva (cirka 75 procent) och erbjuda dem anti-H pylori-terapi. Även patienter som bär på H pylori och vid endoskopi uppvisar tecken på kronisk ulcussjukdom (bulbdeformitet, erosiv duodeni) utan att ha ett påvisbart aktuellt ulcus bör erbjudas sådan terapi.

Behandling. Patienter med ulcussjukdom orsakad av H pylori behandlas för att eliminera bakterien. Eventuell uppföljande behandling med syrasekretionshämmande diskuteras. Praxis varierar för närvarande och tillgänglig dokumentation ger ej underlag för bestämda rekommendationer.

Kontroll. Vid okomplicerat ulcus duodeni behövs ingen rutinmässig endoskopisk kontroll. Vid eventuellt symptomrecidiv bör dock patienten åter endoskopas med provexcision för odling och resistensbestämning.

Vid ulcus ventriculi avgör den even-

ANNONS

ANNONS

tuella misstanken om cancer behovet av ny endoskopi, som bör utföras på relativt vida indikationer.

Känd okomplicerad ulcussjukdom

Vid symptomrecidiv hos patient med tidigare verifierad ulcus duodeni-sjukdom och som aldrig fått behandling mot H pylori, bör sådan terapi ges. Påvisande av H pylori kan ske med icke-invasiva metoder. Vid symtomatisk terapi-svikt hos patienter med känd ulcus ventriculi-sjukdom bör gastroskopi göras med tanke på möjlig malignitet.

Patienter som står på långtidsbehandling med syrasekretionshämmare som ulcusprofylax och ej fått elimineringsbehandling bör erbjudas sådan behandling efter påvisande av att infektion föreligger men oberoende av aktuella symtom.

Ulcussjukdom med komplikationer

Hos patienter med tidigare eller aktuella komplikationer som blödning, stenoser och perforation bör utläkning av H pylori-infektionen alltid noggrant kontrolleras. De löper ökad risk för nya komplikationer, och eventuellt ulcusrecidiv kan medföra livsfara. Även vid framgångsrik H pylori-behandling kan fortsatt behandling med syrasekretionshämmare bli aktuell.

Funktionell dyspepsi

H pylori har ingen dokumenterad etiologisk roll vid funktionell dyspepsi, och sammantaget har behandlingsstudier inte visat säker positiv effekt på symtomen.

Mot bakgrund av dessa kunskaper kan behandling mot H pylori för närvarande inte rekommenderas vid funktionell dyspepsi, oberoende av om patienten är H pylori-positiv eller ej.

H pylori, gastrit och ventrikeltumor

H pylori-infektion ger upphov till en kroniskt aktiv gastrit. Eliminering av H pylori läker den aktiva gastriten. Det föreligger emellertid ingen säkerställd korrelation mellan dyspeptiska symtom och förekomst eller grad av histologisk gastrit.

H pylori-orsakad gastrit är således ej indikation för H pylori-behandling med målsättning att uppnå symtomlindring.

Atrofisk corpusgastrit anses vara en riskfaktor för utveckling av ventrikeltumor.

Ett epidemiologiskt samband har påvisats mellan ventrikeltumor och positiv H pylori-serologi; smittade patienter har minst tre gånger ökad risk för utveckling av ventrikeltumor och flerta-

let fall av ventrikeltumor är sannolikt i något avseende H pylori-relaterade.

Cancerutveckling är dock multifaktoriell och sannolikt även beroende på genetisk disposition, kost, saltkonsumtion m m. Incidensen av ventrikeltumor i västvärlden är starkt minskande, vilket tycks uppträda parallellt med minskad förekomst av H pylori-infektion. Risken för en enskild H pylori-positiv individ att under sin livstid utveckla ventrikeltumor är ytterst liten, och de flesta fallen av ventrikeltumor uppträder i hög ålder.

Risker med profylax

Interventionsstudier med syfte att förhindra uppkomst av ventrikeltumor saknas. Behandling av stora grupper individer med H pylori-infektion innebär, med dagens behandlingsregimer, potentiellt ogynnsamma konsekvenser för den enskilde individen (t ex allergisk reaktion mot givna läkemedel, pseudomembranös kolit, levertoxicitet) och risker för negativa ekologiska effekter (resistensutveckling).

En allmän rekommendation att eliminera H pylori i cancerprofylaktiskt syfte kan därför inte ges.

De mycket ovanliga sjukdomstillstånden i ventrikeln MALT-lymfom (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) och hypertrofisk gastrit (Ménétriérs sjukdom), anses vara kopplade till H pylori-infektion. Fallbeskrivningar talar för en läkande effekt av H pylori-eliminering.

NSAID/ASA, H pylori och ulcus

H pylori-infektion är inte en dokumenterad riskfaktor för NSAID/ASA-inducerad blödning eller ulcus i ventrikel och duodenum.

Patienter med sår i ventrikel eller duodenum efter känt NSAID/ASA-intag bör dock testas för H pylori, och vid positivt utfall bör patienten erbjudas elimineringsbehandling. Motivet är att man i det enskilda fallet inte kan avgöra om aktuellt ulcus är orsakat av NSAID/ASA eller H pylori-infektion. För denna grupp av patienter kan trots lyckad eliminering även sekundärprofylaktisk behandling komma i fråga.

Långtidsbehandling med syrasekretionshämmare

Nyligen har man rapporterat att långtidsbehandling med protonpumpshämmare hos H pylori-positiva patienter kan öka graden av inflammation i corpus och därmed möjligen påskynda utveckling av atrofisk gastrit. H pylori-eliminering hos patienter som kräver sådan långtidsbehandling, t ex de med refluxsjukdom, har därför diskuterats. Ytterligare kunskap krävs dock innan sådan rekommendation kan ges. •

Biverkningsnytt

Anafylaktisk reaktion av receptfritt medel mot jästsvamp

Pevaryl Depot vagitorium 150 mg (ekonazolnitrat) registrerades 1983 och släpptes som receptfritt läkemedel 1993. Preparatet är avsett för engångsbehandling av vaginit och vulviter orsakade av jästsvampar.

Till regionala biverkningsenheten i Stockholms sjukvårdsregion har det kommit en rapport om en anafylaktisk reaktion i samband med behandling med Pevaryl Depot. Det finns inte tidigare beskrivet liknande reaktioner i litteraturen. I det svenska biverkningsregistret redovisas fem fall av urtikaria, tre av kontaktdermatit, tre av klåda, fem av exantem, två av fotosensibilitet och ett vardera av ödem respektive feber. Till WHO:s register har det kommit två rapporter om angioödem i samband med ekonazolbehandling.

Fallbeskrivning

En 27-årig kvinna med symtom på svampinfektion köpte på apoteket Pevaryl Depot vagitorium. Cirka fyra timmar efter inläggningsen av vagitoriet svullnade blygdläpparna upp och hon kände en intensiv klåda i både underliv och ansikte. Även ansiktet svullnade.

Patienten uppsökte akutmottagning där man konstaterade kraftigt svullnade, adenomatösa, rodnade labia majora och minora samt rodnad och svullnad i ansikte och hals, Quinckeödem. Patienten behandlades med Betapred, Tavegil och adrenalin, varefter reaktionen klingade av.

Detta och övriga fall visar att aktuell beredning av ekonazolnitrat för lokalt bruk kan utlösa en kraftig överkänslighetsreaktion.

Kerstin Blomgren

leg sjuksköterska

Gunnar Alván

chefsöverläkare,

Regionala biverkningsenheten i Stockholm