

Ragnar Norrby om antibiotikaresistens

# BEHANDLING AV H PYLORI KAN GE SKRÄCKSCENARIO

**Om man riktigt vill »måla fan på väggen» kan den nya behandlingsregimen för ulcus duodeni/ventriculi – antibiotika plus syrahämmare – ge ett skräckscenari på resistensfronten, varnar professor Ragnar Norrby, chefsöverläkare, infektionskliniken, Universitetssjukhuset i Lund.**

Läkemedelsverket gav i mars i år rekommendationer om behandling av *Helicobacter pylori*-infektioner (Information från Läkemedelsverket nr 1/96).

Indikationerna för den nya kombinationsbehandlingen med antibiotika och syrahämmande medel är klart avgrän-

sade: *Helicobacter*-infektion ska endast behandlas vid fastställd ulcussjukdom (dvs duodenal-/ventrikelulcus), och ulcusdiagnosen ska ställas med hjälp av endoskopisk undersökning.

Allt gott – så långt, anser Ragnar Norrby:

– Rekommendationerna är naturligtvis korrekta. Följer vi dem får vi ett antibiotiketryck som sannolikt är acceptabelt. Frågan är bara om rekommendationerna är realistiska. Jag är inte säker på att de fungerar i praktiken.

## **Från ulcus till gastrit?**

Ragnar Norrby ser faran i att indikationerna vidgas utanför den strikta ulcusdiagnosen, såsom redan skett med H<sub>2</sub>-antagonister och protonpumpshämmare. Dessa medel ges numera även till

## **INTERVJU**

BIRGIT WILHELMSON

patienter med gastrit, utan verifierat ulcus.

Volymen av patienter med epigastralgi och dyspepsi är stor, de flesta söker inom primärvården. Många av dem har sannolikt också *Helicobacter*-infektion – andelen friska *Helicobacter*-bärare beräknas till uppåt 50–60 procent av den svenska normalbefolkningen.

– *Helicobacter*-infektionen kan fastställas enkelt och tillförlitligt med ett utandningstest. Men att ställa diagnosen infektion och ulcus är svårare. Det kräver gastroskopi, och det finns få skopister inom primärvården, om ens några. Dessutom krävs specifik diagnos

**Det finns en fara** i om indikationerna för antibiotikabehandling vid *Helicobacter*-infektioner tummas på, utanför den strikta ulcusdiagnosen, t ex om antibiotika börjar ges mot gastrit. Antibiotikamängden kan ge ett för hårt ekologiskt tryck. Resistensen ökar då inte bara hos *Helicobacter*, utan även hos andra bakterier: främst riskerar de redan trängda pneumokockerna att bli än mer resistenta – och svårbehandlade. Skräckscenariot är om antibiotika ges som profylax mot ventrikelcancer! säger Ragnar Norrby.

av *Helicobacter*-infektionen, vilket ännu är dyrbart.

– Inom storstadsregionerna görs gastroskopier på de större sjukhusen, i övriga landet kan det bli problem. Och om gastritpatienter ska gastroskoperas vid minsta misstanke om ulcus – då blir det många patienter.

### För hårt ekologiskt tryck

Ännu är det oklart om behandlingen har effekt vid gastrit; resultaten är inte entydiga från de få studier som gjorts, poängterar Ragnar Norrby. Men om indikationerna vidgas finns risken att antibiotikamängden ger för hårt ekologiskt tryck och att resistensen ökar dels hos *H pylori*, dels hos andra bakterier.

– Antibiotikaförskrivningen har sjunkit avsevärt i Sverige under de senaste åren. Det är en positiv utveckling, vi är tillbaka ungefär vid den konsumtion vi hade i mitten av 1980-talet. Industrin är bekymrad, det är bra! säger Ragnar Norrby.

– Men vi vet också att de läkare som är beroende av patienterna för sin utkomst tenderar att skriva ut mer läkemedel, t ex antibiotika. Där har patienter lättare att få gehör för sina önskemål. Det såg vi i samband med husläkarsystemet. Jag har stor respekt för primärvårdsläkarna, och jag vill inte peka ut privatläkarna. Men visst finns det sektorer där det slarvas.

### Mer antibiotika, mer resistens

Så – ju mer antibiotika, desto mer resistens. Resistensen hos *H pylori* är högst bland befolkningar i utvecklingsländer – här är också antibiotikatrycket högt, antibiotika ges mot »allt mellan himmel och jord», säger Ragnar Norrby. Förekomsten av *H pylori* är också hög där, smittöverföring främjas om man äter direkt ur samma skål med pinar eller med fingrarna.

Resistensen hos *H pylori* är också högre i västvärldens storstadsbefolkning än i landsortsbefolkningen. Ju högre läkartäthet, desto mer antibiotika förskrivs.

### En gång resistent, alltid resistent

Ett extra problem är att resistensen hos *H pylori* verkar vara irreversibel, åtminstone mot metronidazol – ett av de fyra antibiotika som rekommenderas i Sverige.

– *Helicobacter* tycks inte omsätta resistensen som andra bakterier: lämnar man dem ifred en tid kan de bli känsliga igen. Vill vi bevara de antibiotikagrupper som är basen idag för ulcusbehandlingen – klaritromycin, amoxicillin, metronidazol och tetracykliner – måste vi vara restriktiva.

– Resistensen är klart relaterad till terapivikt, det är visat både för klaritromycin och metronidazol. Ingen resistens har hittills påvisats mot amoxicillin. Resistens mot tetracykliner är ännu sällsynt.

Det är viktigt att resistensläget för *H pylori* följs kontinuerligt i varje region i landet.

– Det är inte en helt liten affär. Det kräver att vi bygger upp relationer med gastroenterologer som gastroskoperar och tar prov för odling. Och vem ska betala för det!

### Förstör för pneumokockerna

Klaritromycin, som hör till antibiotikafamiljen makrolider, är effektivt mot *H pylori*, men ger lätt resistens. I ett högkonsumentland som Frankrike är makrolidresistensen nu över 10 procent.

Makrolider är idag ett allt viktigare alternativ till penicillin vid luftvägsinfektioner; pneumokocker blir allt mer resistenta mot penicillin.

– Hittills har vi haft hyfsat låga nivåer makrolidresistens. Men om vi vräker ut makrolider för en annan indikation visar erfarenheterna att även pneumokockerna blir mindre känsliga för makrolider.

– Då förlorar vi ytterligare en preparatgrupp för luftvägsinfektioner, preparat som kan ges oralt och som har låg biverkningsfrekvens. Vi har vid något tillfälle tvingats lägga in barn med öroninflammation orsakad av resistenta pneumokocker för att behandla med antibiotikainfusion. Det är inte dit vi vill komma, bortsett från kostnaderna.

### Cancerprofylax, skräckscenariot!

Den största faran ser Ragnar Norrby i om antibiotika ges vid *Helicobacter*-infektion som profylax mot ventrikelcancer. Världshälsoorganisationen har klassificerat *H pylori* som typ I-karcinogen.

– Detta är ett skräckscenario! Då skulle *alla* bärare av *Helicobacter pylori* behandlas, oavsett ulcus. Det ger antagligen en påtaglig effekt på cancerincidensen. Men det är ogenomförbart, det skulle ge enorma resistensproblem. Dessutom kan det inte löna sig, hos oss är ventrikelcancer ovanligt.

Men i t ex Japan är det en av de vanligaste cancerformerna.

– Där antar jag att man kan tänka sig att fundera i de linjerna. Men det är inte önskvärt hos oss. Och ingen har fört det på tal här heller. Men det kan vara fres-tande från den enskilde individens synpunkt: om man bär på bakterien och vet att den relaterar till ökad cancer-risk så vill man bli av med den.

Oroande idag är också att få nya antibiotika är på väg ut på marknaden, poängterar Ragnar Norrby.

– De som är på väg liknar makroliderna. Sannolikt har de makrolidernas nackdelar så att de relativt lätt ger resistens. Angreppspunkten är exakt densamma, proteinsyntes på ribosomal nivå. Det brukar bakterierna rätt lätt klara av.

– Dessa preparat är egentligen inte avsedda för behandling av *Helicobacter*, men jag kan tänka mig att de slinker in där med. *Helicobacter*-marknaden är intressant idag. Och läkemedelsindustrin måste så snabbt som möjligt få tillbaka sina pengar, antibiotika har korta livstider. Det kostar 300–400 miljoner dollar att ta fram ett nytt preparat.

### Syrhämmare behövs inte

Någon aggressiv marknadsföring från läkemedelsindustrin för antibiotika vid *Helicobacter*-infektion syns ännu inte. Däremot har marknadsföringen varit intensiv från protonpumpshäm-marindustrin, poängterar Ragnar Norrby:

– Kanske för att syrahämmande medel egentligen inte behövs vid ulcus med *Helicobacter*-infektion, annat än för att dämpa patienternas smärta. En stor studie från Hongkong har visat att patienterna läker lika bra med enbart antibiotikabehandling!

*Birgit Wilhelmson*

### Referenser

- Goddard AF, Logan RPH. Antimicrobial resistance and *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 639-43.  
Sung JJ, Chung SC, Ling TK, Yung MY, Leung VK, Ng EK et al. Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med* 1995; 332: 139-42.