

detta snarast förvånande. Ingen av patienterna hade känd HIV-infektion. Trots att andelen icke BCG-vaccinerade personer nu är stor hittade vi inte någon i Sverige född icke-vaccinerad person som insjuknat. För att förhindra resistensutveckling är det viktigt att adekvat behandling fullföljs. Med tanke på språksvårigheter, andra traditioner vad gäller medicinering och stor rörlighet bland flyktingar har kraven på att behandlande läkare har erfarenhet av att behandla tuberkulos och tillgång till en fungerande dispensärorganisation ökat. Av de patienter som erhöll behandling genomförde alla utom sex behandlingen som planerat. Ett recidiv efter sex månaders behandling noterades.

Fyrtiosju procent av tbc-patienterna i Västerbotten hade lungtuberkulos, vilket är en lägre andel än riksgenomsnittet [7]. Hos 35 procent av dem som hade lungtuberkulos påvisades baciller vid direktmikroskopi av sputum, dvs de hade en smittsam sjukdom.

Tre nya fall upptäcktes vid miljöundersökning, vilket visar att det fortfarande är väsentligt med smittspårning när någon insjuknat i tuberkulos. Smittsamheten varierar bland olika bakteriestammar men någon kartläggning av olika stammar har inte gjorts.

Sammanfattningsvis talar vår undersökning för att tuberkulos är en vanlig sjukdom bland invandrare, där det ofta är unga personer som insjuknar. Den andra stora riskgruppen utgörs av gamla personer som tidigare haft tuberkulos. De är födda i Sverige och har ofta andra allvarliga sjukdomar. Det tar ofta lång tid från det att patienten söker för symtom till dess att tbc-diagnosen ställs. Fortfarande förekommer dödsfall i obehandlad tuberkulos.

## Referenser

1. Arosenius E. Översikt över tuberkulosdödligheten i Sverige åren 1911–1914. Stockholm: Svenska Nationalföreningen mot tuberkulos, 1917: 127.
2. Eriksson H, Wiman LG. Hur upptäcks nya fall av tuberkulos? Läkartidningen 1971; 68: 39-47.
3. Lundgren R, Åsberg I. Tuberkulos – fortfarande en sjukdom att räkna med. Läkartidningen 1984; 81: 4663-4.
4. Rieder HL, Zellweger JP, Raviglione MC, Keizer ST, Migliori GB. Tuberculosis control in Europe and international migration. Eur Respir J 1994; 7: 1545-53.
5. Fredlund H, Larsson LO, Blom-Bülow B, Julander I, Normann B, Romanus V et al. Policyprogram för minskad smittspridning. Långdragen hosta kan vara tuberkulos. Läkartidningen 1998; 95: 1010-6.
6. Norrman E, Keistinen T, Uddenfeldt M, Rydström PO, Lundgren R. Bronchoalveolar lavage is better than gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Scand J Infect Dis 1988; 20: 77-80.
7. Tuberkulos i Sverige 1995. Stockholm: Smittskyddsinstitutet, Hjärt-Lungfonden, 1997.

Antibiotikaresistens hos *Helicobacter pylori* i Malmö

# Behandlingsframgång trots antibiotikaresistens

**Ökad antibiotikabehandling av det stora antalet patienter med *Helicobacter pylori*-infektion har medfört att resistens har utvecklats. När frekvensen resistenta isolat närmar sig 10 procent är det inte längre försvarbart att ge s k empirisk behandling. I stället rekommenderas resistensbestämning av varje enskilt isolat vid diagnos, och inte enbart vid terapivikt hos enskild patient, innan behandling påbörjas.**

Antalet patienter med dyspepsi i primärvården är stort, och kollegerna ställs dagligen inför frågan om hur detta kliniska ska handläggas vad gäller diagnos och behandling av eventuell *Helicobacter pylori*-infektion (HP). Intresset för denna infektion återspeglas också av flera artiklar i Läkartidningen på senare tid, och varnande röster har höjts för följderna av ohämmad behandling av alla patienter med HP-infektion [1, 2]. Ökat antibiotiketryck från denna relativt nya behandling medför att problem med resistens uppstår, och dessa måste noggrant värderas och följas med hänsyn till aktuella terapiformer.

Det är därför viktigt att från regioner där odling och resistensbestämningar görs redovisa epidemiologiska data. Nyligen har Jaup och medarbetare från Göteborg [3], där resistensbestämningar utförts, redovisat material på 109 patienter med HP-infektion.

I Malmö har ett mycket stort antal stammar av HP under de senaste åren resistensbestämts vid mikrobiologiska

## Författare

FOLKE NILSSON

med dr, docent, privatpraktiserande kirurg, läkarhuset Ellenbogen, Malmö

MATS WALDER

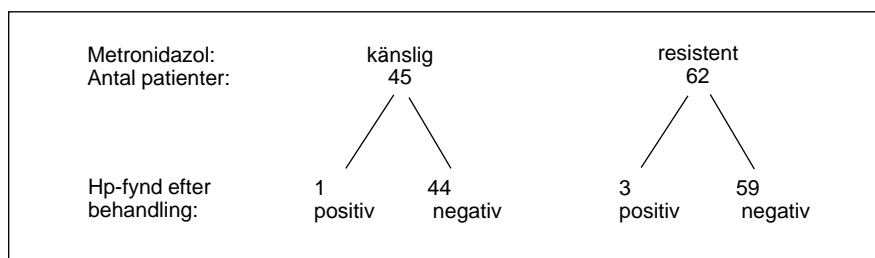
med dr, docent, överläkare, kliniskt mikrobiologiska laboratoriet, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

laboratoriet. Patienterna med dessa stammar har till övervägande del handlagts inom öppenvården och i samarbete med gastroskopienheten vid läkarhuset Ellenbogen i Malmö. Här skoperas årligen 2 200–2 500 patienter. Dessa remitterades 1997 från Malmö stads öppenvård (72 procent), övriga Malmöhus län (26 procent) samt från övriga sydliga länen (2 procent). Under perioden 1994–1997 har HP-diagnostik utförts med odling och resistensbestämning. De behandlande läkarna har aviserats om HP-positivitet vid direktmikroskopi men har sedan fått vänta tio till tolv dagar på resultat av odling och resistensbestämning. Behandlingen har således i många fall initierats före aktuell kännedom om stammens resistens. Då antalet remitterande läkare är stort har behandlingen naturligtvis varierat, men den rekommenderade trippelbehandlingen (protonpumpshämmare × 2, klaritromycin 500 mg × 2, metronidazol 400 mg × 2, alternativt amoxicillin 1 g × 2) under en vecka har dominerat och då med metronidazol i kombination. Vi har haft möjlighet till dialog med remitterande läkare och har inte avskräckt dem

**Tabell 1.** *Helicobacter pylori* isolerad i Malmö under 1994–1997. Andelen resistenta isolat mot olika antibiotika.

År	Antal	Andel resistenta isolat, procent			
		Klaritromycin	Metronidazol	Tetracyklin	Amoxicillin
1994	536	1,0	29,0	0,2	0
1995	588	2,9	32,1	0,1	0
1996	381	3,9	35,2	ej testat	0
1997	331	7,7	39,8	ej testat	0

**ANNONS**



**Figur 1.** Resultat av trippelbehandling av patienter med *Helicobacter pylori*, relaterat till isolatens känslighet för metronidazol. Siffrorna anger antal patienter.

från att, trots uppträdande av metronidazolresistens, använda detta preparat, då ju fortlöpande uppgifter i litteraturen kunnat visa goda eradikeringsfrekvenser trots metronidazolresistens [4-6]. I ett pediatrikt patientmaterial har det påvisats lägre eradikeringsfrekvens vid metronidazolresistens [7].

### Oselekerat öppenvårdsmaterial

Laboratoriet har årligen fått ca 1 000 biopsier för odling. Patienterna är i huvudsak ett oselekerat öppenvårdsmaterial. Ingen säker dominans av patienter med invandrarbakgrund har noterats. Varje patient har bara gett upphov till en

HP-stam då terapisivikt eller recidiv inte medtagits i redovisningen. Detta innebär att de flesta stammar är jungfruliga, dvs de har inte utsatts för eradikeringsförsök tidigare.

Från omkring en tredjedel av biopsierna kan HP isoleras efter att biopsierna krossats och odlats ut på specialplattor, GAB-Camp agar [8] och inkuberats i två till sex dagar i mikroaerofil miljö vid 36° C.

På framodlade stammar utförs rutinmässigt resistensbestämning med sk MIC (minsta inhibitoriska antibiotikakonzentration), med E-test-remsor mot tre–fyra antibiotika. Med användande av RAFs (Referensgruppen för antibiotikafrågor) artrelaterade MIC-gränser kan stammarnas antibiotikaresistens indelas i känslighetsgrupper. Frekvensen resistenta stammar redovisas i Tabell I.

Artrelaterade MIC-gränser för HP är för amoxicillin (S</R>) 0,5/2, klaritromycin 0,5/2, tetracyclin 2/4 och metronidazol 4/8 µg/ml.

### Uppföljning med endoskopi och förnyad odling

Under en tvåårsperiod, 1996–97, har konsekutivt 45 HP-patienter med stammar utan resistens för i studien ingående antibiotika behandlats med protonpumpshämmare, i detta fall omeprazol, klaritromycin och metronidazol i doser som ovan. Dessa patienter har kontrollerats efter två till tre månader med endoskopi och förnyad odling (Figur 1). Samtliga är skötta av en av oss (FN).

Under samma tid fick 62 patienter med metronidazolresistens samma behandling, dvs trippel med metronidazol (Figur 1). Uppföljning har skett med endoskopi och odling eller i en del fall med urea-andningstest. Dessa patienter är remitterade och således behandlade av flera läkare.

### Hög eradikeringsfrekvens med trippelbehandling

E-testmetoden för MIC-bestämning har kritiskt granskats i ett flertal publikationer [9, 10]. Jämförelser har gjorts med agarspännings- och buljongspänningsmetod. Konklusionerna har varit att E-test förutom sin enkelhet även är en precis och reproducerbar metod för rutinändamål på laboratorier.

Det är väl känt idag att man med trippelbehandling kan uppnå eradikeringsfrekvenser på ca 90 procent och hos patienter med icke-resistenta bakterier kanske ännu högre, vilket våra erfarenheter bekräftar. I vårt material med patienter utan resistenta bakterier har alla behandlats av en och samma doktor. Vikten av att vara följsam med tabletterna, inte hoppa över någon dos och fortsätta även om milda biverkningar skulle uppträda har poängterats vid initiering av behandlingen. Att få patienter att ta tre mediciner regelbundet morgon och kväll kräver en »fast hand». Av behandlade 45 patienter misslyckades eradikeringen endast hos en (Figur 1).

Patientmaterialet med metronidazolresistenta bakterier är intressant ur flera aspekter. Den ena är den höga eradikeringsfrekvensen (95 procent), den andra är att patienterna har handlagts av ett stort antal doktorer. Man kunde ha förmodat en ökad risk för bristande compliance. Uppenbarligen har dock dessa läkare varit duktiga i att förmedla ordinationen till sina patienter. Bristande compliance kan mycket väl vara orsak till eradikeringsmisslyckanden och inte metronidazolresistensen i sig.

Korrelationen till klinisk behandlingsbarhet saknas vid metronidazolresistens hos HP. En tänkbar anledning till

## Strategi för HP-diagnostik

- Gastroskopi för diagnos.
- Vid påvisat ulcus duodeni, pyloricum eller prepyloricum utförs ingen HP-diagnostik. Eradikeringssterapi påbörjas direkt efter diagnos.
- Vid ulcus ventriculi tas alltid ureas snabbtest (CLO). Observera att ulcus ventriculi (ej prepyloricum) alltid ska följas upp med ny gastroskopi för att utesluta malignitet.
- Vid »inaktiv» ulcussjukdom, dvs ärr, bulbdeformering eller säkert anamnestickt ulcus, tas CLO-snabbtest.
- Övriga eventuella indikationer för diagnostik av HP avgör skopisten.

Positiv antikroppstiter mot HP får aldrig användas som indikation för eradikering om inte ulcussjukdom, aktuell eller tidigare påvisad, föreligger.

### HP-odling

Exempel på indikation för att utföra HP-odling kan vara terapisivikt vid eradikering, negativt CLO-test vid svåråkt ulcussjukdom i duodenum eller ventrikel.

### Behandling

Trippelbehandling ska alltid användas. Denna består av:

- Syrahämmare, i form av Losec 20 mg

× 2 alternativt Lanzo 30 mg × 2 alternativt Pantoloc 40 mg × 2.

- Antibiotikakombination, bestående av Klacid 500 mg × 2 kombinerat med Flagyl 400 mg × 2 eller Fasigyn 500 mg × 2.

En alternativ kombination är Klacid 500 mg × 2 och Amoxicillin 1 g × 2. Behandlingstiden vid samtliga trippelkombinationer är en vecka.

### Uppföljning

Resultatet av ett eradikeringsförsök vid HP-infektion ska alltid kontrolleras. Ett facit sparar mycket funderingar och onödig framtida diagnostik och behandling. Patienten ska undersökas med UBT, Urea Breath Test, två till tre månader efter trippelbehandlingen.

### Sammanfattning

- Ulcus duodeni trippelbehandlas utan HP-diagnostik.
- Ulcus ventriculi behandlas vid positivt CLO-snabbtest. (Om negativt CLO-test, odling vid kontrollskopi.)
- Alla eradikeringsförsök ska följas upp, förslagsvis med UBT.
- HP-serologi får endast ligga till grund för HP-behandling om ulcus diagnostiserats.

lyckad terapi trots metronidazolresistens hos isolatet kan vara pH-beroende metodologiska fenomen. Oavsett detta har samma metodik använts vid laboratoriet genom åren, och den redovisade resistensutvecklingen är således för laboratoriet reell medan den för kliniken kanske inte spelar så stor roll.

### Resistensbestäm varje enskilt isolat vid diagnos

Resistensutveckling mot klaritromycin är däremot mera alarmerande [11, 12] eftersom den hos oss alltid har lett till terapivikt. När frekvensen resistent isolat närmar sig 10 procent är det således inte längre försvarbart att ge s k empirisk behandling, utan då rekommenderas resistensbestämning av varje enskilt isolat vid diagnos och inte enbart vid terapivikt hos enskild patient. Man måste alltså följa resistensutvecklingen hos HP mot antibiotika regionalt, vilket innebär att MIC-bestämning måste göras på minst 100 konsekutiva isolat från patientbiopsier årligen.

Våra erfarenheter har utmynnat i en rekommendation till inremitterande läkare, där den praktiska handläggningen beskrivs (se Ruta).

### Kontrollera behandlingsresultatet

Vår rekommendation att alla patienter som har behandlats för HP-infektion ska kontrolleras för att verifiera behandlingsresultatet har mötts med viss skepsis. Vi är emellertid övertygade om att man alltid måste vara beredd på en viss frekvens av behandlingsmisslyckanden, vilket gör att man bör kontrollera behandlingsresultatet. Detta tycker vi är självklart när man handskas med potenta antibiotika. Man ska definitivt undvika att enbart på fortsatta dyspeptiska symtom ge ytterligare antibiotikakombinationer utan vare sig diagnos eller kännedom om tidigare resultat. Ett facit från genomförd trippelbehandling är till stor hjälp för det fortsatta handläggandet av patientens eventuella bestående magbesvär. Även om en lyckosam eradikering har skett vid diagnostiserad ulcussjukdom kan patienten fortsättningsvis uppleva dyspeptiska symtom, och i det läget är det värdefullt om verkningslösa antibiotikakurer kan undvikas. När trippelterapi har sviktat är det angeläget att HP-diagnostik görs med odling och resistensbestämning inför ny adekvat behandling.

### Referenser

1. Norrby R. Behandling av H pylori kan ge skräckscenario. *Läkartidningen* 1996; 93: 4267-8.
2. Sjölund K, Engstrand L. H pylori – världens vanligaste infektion. Behandla på rätt indikation! *Läkartidningen* 1997; 94: 2909-10.

3. Jaup B, Brandberg A, Stenquist B, Norrby A. Antibiotikaresistens hos stammar av *Helicobacter pylori* i Göteborg. Bakterierna resistent mot metronidazol. *Läkartidningen* 1998; 95: 279-81.
4. Rautelin H, Seppala K, Nuutinen H, Karkainen P, Sipponen P, Kosunen TU. Role of metronidazole resistance in therapy of *Helicobacter pylori* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 163-6.
5. Lerang F, Moum B, Haug JB, Berge T, Tøllas P, Sandvei PK et al. Highly effective twice-daily triple therapies of *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease: does in vitro metronidazole resistance have any clinical relevance? *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 248-53.
6. Peitz U, Nusch A, Tillenburg B, Becker T, Stolte M, Börsch G et al. Frequent metronidazole resistance without significant impact on the high cure rate of H pylori by triple therapy with omeprazole, metronidazole and clarithromycin. *Gastroenterology* 1996; 110: 226A.
7. Raymond J, Kalach N, Bergeret M, Benhamou PH, Barbet JP, Gendrel D et al. Effect of metronidazole resistance on bacterial eradication of *Helicobacter pylori* in infected children. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998; 42: 1334-5.
8. Soltesz V, Schalén C, Mårdh PA. New selective medium for *Campylobacter pylori*. In: Proceedings of the forth international workshop of *Campylobacter* infections. Göteborg: B Kaijser, 1987, abstract No.237: 433-6.
9. Cederbrant G, Kahlmeter G, Ljungh Å. The E test for antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 65-71.
10. Hirschl AM, Hirschl MM, Rotter ML. Comparison of three methods for the determination of the sensitivity of *Helicobacter pylori* to metronidazole. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 45-9.
11. Megraud F. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection. *Br Med Bull* 1998; 54: 207-16.
12. Hultén K, Jaup B, Stenquist B, Engstrand L. Combination treatment with ranitidine is highly efficient against *Helicobacter pylori* despite negative impact of macrolid resistance. *Helicobacter* 1997; 2: 188-93.

### Summary

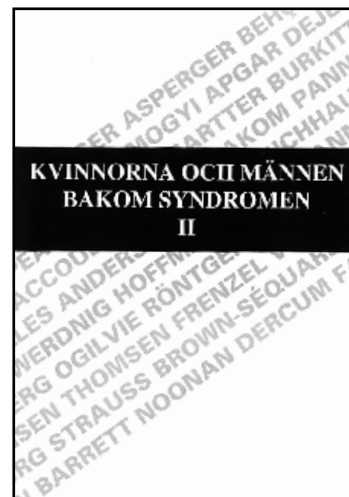
#### Treatment success despite antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* isolated in Malmö, Sweden

Folke Nilsson, Mats Walder

*Läkartidningen* 1999; 96; 460-3

Triple therapy (omeprazole, clarithromycin and metronidazole) is associated with a sensitive *Helicobacter pylori* (HP) eradication rate of over 90 per cent. As treatment failure is mainly due to poor patient compliance, satisfactory patient information is vital. Despite the high prevalence (29-40%) of metronidazole-resistant HP in Malmö, the eradication rate is over 90%. Clarithromycin-resistance among HP strains has increased in prevalence from 1 to 7% over the past four years, and always results in treatment failure. In order to avoid unnecessary antibiotic treatment, especially in cases of patients not responding to triple therapy, it is important to follow treatment up with, for example, the urea breath test.

*Correspondence:* Associate Professor Folke Nilsson, Ellenbogen Medical Centre, SE-211 38 Malmö, Sweden.



## Ännu en syndrombok!

• Boken "Mannen bakom syndromet" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i *Läkartidningen* under perioden 1990-1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

• Denna bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ här:

..... ex "Kvinnorna och männen bakom syndromen" à 190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

ADRESS.....

POSTNUMMER/POSTADRESS

Insändes till *Läkartidningen*, Box 5603, 114 86 Stockholm.

Telefax 08-20 76 19