

Tänk om vid *Helicobacter pylori*-infektion

DAGS ATT GÅ ÖVER TILL TRIPPELBEHANDLING

Dagens mest effektiva behandling vid infektion med *Helicobacter pylori* är en sju dagars kur med en protonpumpshämmare och två antibiotika. Det rådde det enighet om vid två internationella konferenser 1995. Därmed bör dubbelbehandlingen med omeprazol och amoxicillin inte längre rekommenderas.

1983 återupptäckte Marshall och Warren en spiralbakterie i ventrikelslemhinnan, senare kallad *Helicobacter pylori*, som kopplas till uppkomsten av magsår. Detta har revolutionerat vår syn på magsårsbehandling på både kort och lång sikt. Även om vi ännu inte fullt förstår sambandet mellan uppkomst av magsår och förekomst av *Helicobacter pylori* så leder utrotningen av bakterien till en dramatisk minskning av ulcusrecidiv.

Stora studier saknas

Hundratals olika behandlingsregimer har prövats och rekommendationer har avlöst varandra i allt snabbare takt. Detta förklaras av bristande kvalitet i många studier på grund av för små patientmaterial. Men ytterst beror det på industrins initiala ovilja att satsa på stora jämförande och kontrollerade dubbelblindstudier. Sådana har dock kommit i gång nu. Efter kongressbesök i europeiska *Helicobacter*-mötet i Edinburgh i juli och vid fjärde europeiska gastroenterologkongressen i Berlin i september förra året tycker jag det är dags att avsluta den rekommenderade dubbelbehandlingen med omeprazol och amoxicillin. Denna terapi ger en eradikation på i genomsnitt 60 procent [1] – ett otillfredsställande resultat vid behandling av en infektionssjukdom.

Författare

BERNHARD H JAUP

medicinkliniken, GLF (Göteborgs Läkarförening) Lundby sjukhus, Göteborg.

Trippelbehandling mot *Helicobacter*-infektionen infördes 1988 av Borody [2], som rekommenderade vismut, tetracyklin och metronidazol i hög dos och under två veckor. Eradikationseffekten var mellan 85 och 90 procent. Denna terapi blev aldrig populär på grund av en hög frekvens biverkningar och därmed låg följsamhet.

Dubbelbehandling med omeprazol och amoxicillin har föreslagits av Unge [3] som fann synergieffekter med dessa två preparat, bland annat på grund av att amoxicillin visade en bättre effekt vid högt pH. Få biverkningar och en enkel förskrivning samt frånvaro av resistensproblem för amoxicillin ledde till att denna kombination snabbt blev populär efter studier vid ett enda center i Tyskland som visade eradikationssiffror på nära 80 procent.

Dåligt resultat med dubbelterapi

Man har dock ingenstans utanför Tyskland kunnat reproducera dessa goda resultat. Min egen nyfikenhet på dubbelterapi slutade efter att en egen pilotstudie på 60 patienter ledde till en eradikation hos endast 39 patienter (65 procent) trots hög följsamhet. Den enda dubbelblindstudie som har gjorts visade en eradikation på 54 procent och återspeglar därmed situationen i Sverige [4].

Italianaren Bazzoli rapporterade vid amerikanska gastroenterologkongressen i Boston i maj 1993 en eradikation på 100 procent av *Helicobacter pylori* med en sju dagars trippelbehandling i låg dos [5]. Vi prövade Bazzolis rekommendation med klaritromycin 250 mg×2 och tinidazol 500 mg×2, men gav omeprazol i dosen 20 mg×2 under enbart en vecka för en bättre följsamhet. Resultaten hos 116 patienter med peptiska sår samt patienter med dyspepsi och förekomst av *Helicobacter pylori* visade att denna nya behandlingsregim gav eradikation i 93 procent av fallen och var vida överlägsen en två veckors dubbelbehandling. Trippelterapi är också enklare, billigare och med ett litet antal biverkningar [6].

Under tiden har ett stort antal liknande studier publicerats från Tyskland, England, Sverige och Italien (Tabell I).

Tabell I. Korttidstrippelterapi i låg dos för eradikation av *H. pylori*. Terapilängden är i samtliga fall sju dygn.

Författare (år)	Terapiregim	Eradikation, procent
Bazzoli (93) N = 36 [5]	omeprazol 20 mg×1 klaritromycin 250 mg×2 tinidazol 500 mg×2	100
Moayyedi (94) N = 40 [10]	omeprazol 20 mg×2 klaritromycin 250 mg×2 tinidazol 500 mg×2	94
Labenz (94) N = 40 [11]	omeprazol 20 mg×2 klaritromycin 250 mg×2 metronidazol 400 mg×2	95
Jaup (94) N = 116 [6]	omeprazol 20 mg×2 klaritromycin 250 mg×2 tinidazol 500 mg×2	93
Lind (95) N = 111 [8]	omeprazol 20 mg×2 klaritromycin 250 mg×2 metronidazol 400 mg×2	95
Bazzoli (95) N = 167 [12]	omeprazol 20 mg×1 klaritromycin 250 mg×2 tinidazol 500 mg×2	95
Jaup (95) N = 60 [7]	Lansoprazol 30 mg×2 klaritromycin 250 mg×2 metronidazol 400 mg×2	92
Lind (95) N = 110 [8]	omeprazol 20 mg×2 klaritromycin 500 mg×2 amoxicillin 1 000 mg×2	96
Jaup (95) N = 60 [7]	Lansoprazol 30 mg×2 klaritromycin 250 mg×2 tetracyklin 300 mg×2	83

I motsats till vad som är fallet med studier med dubbelbehandlingen så visar samtliga studier med Bazzolis regim resultat som pekar i samma riktning, med en samstämmighet på omkring 90 procent. Egna studier med lansoprazol i stället för omeprazol som protonpumpshämmare i en trippelterapi gav i stort sett liknande resultat [7].

Kontrollerad studie med trippelbehandlingar

I den första kontrollerade pilotstudien, kallad MACH I-studien, jämfördes olika sju dagars trippelbehandlingar med låg dos. Resultaten redovisades vid Edinburgh-kongressen i juli i år och togs emot med stor tillfredsställelse och försiktig entusiasm [8]. De bästa resultaten erhöles med omeprazol/klaritromycin/metronidazol och omeprazol/klaritromycin/amoxicillin. Dessa kombinationer gav 95 procents respektive 96 procents eradikation. Därmed bekräftas Bazzolis rekommendationer från 1993 för första gången i en kontrollerad dubbel-blindstudie (även om värdet med dubbelblindhet kan ifrågasättas när slutmålet har objektiva kriterier).

MACH I-studien visar tillsammans med många okontrollerade studier vidare att två principer tycks vara essentiella i en så kallad lågdos-trippelbehandling, nämligen att det behövs en protonpumpshämmare och klaritromycin. Därutöver kan både metronidazol, amoxicillin eller tetracyklin väljas som ett andra antibiotikum.

Under tiden bör jakten gå vidare i försöken att hitta den »optimala» behandlingen med 100 procents eradikation av *Helicobacter pylori*. Lovande kandidater kan möjligen vara ranitidinvismutcitrat i kombination med två antibiotika. Studier med sådana kombinationer är planerade. Några studier med enbart ranitidin i kombination med två antibiotika som sju dagars behandling finns för närvarande inte. Det finns dock en två veckors trippelbehandlingstudie med kombinationen ranitidin och metronidazol plus amoxicillin i hög dos med en eradikation på 89 procent [9].

Vaccin är målet

Försöken att utveckla ett vaccin som både förebygger och läker infektionen är målet och försöken är också lovande. För all antibiotikabehandling gäller att man är medveten om dess faror och brister. Så bör till exempel metronidazol ej ges i samband med alkohol på grund av antabuseffekten och risken med antibiotikarelaterad *Clostridium difficile*-infektion bör beaktas vid användning av klaritromycin eller amoxicillin.

Dagens »optimala» terapi anses vara

en sju dagars kur med en protonpumpshämmare samt två antibiotika, där klaritromycin bör ingå. För en sådan rekommendation fanns det en internationell samstämmighet både i Edinburgh och Berlin 1995. Mot den bakgrunden kan dubbelbehandlingen med omeprazol och amoxicillin ej längre rekommenderas.

Litteratur

1. Axon ATR. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. In: Axon ATR, ed. *Helicobacter pylori – its role in gastrointestinal disease*. London: Science Press, 1994.
2. Borody T, Cole P, Noonan S. Long-term *Campylobacter pylori* recurrence post-eradication. *Gastroenterology* 1988; 99: 43.
3. Unge P, Gad A, Gnärpe H, Olsson J. Does omeprazole improve anti-microbial therapy directed towards gastric *Campylobacter pylori* in patients with antral gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24(suppl 167): 49-54.
4. Unge P, Gad A, Eriksson K, Bergman B, Carling L, Ekström P et al. Amoxicillin added to omeprazole prevents relapse in the treatment of duodenal ulcer patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5: 325-31.
5. Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S, Pozzato P, Roda A, Roda E et al. Efficacy and tolerability of a short-term, low dose triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1993; 104: A40.
6. Jaup BH, Norrby A. Low dose, short-term triple therapy for cure of *Helicobacter pylori* infection and healing of peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 943-5.
7. Jaup BH, Norrby A. Comparison of two low dose 1-week triple therapy regimens with and without metronidazole for cure of *H. Pylori* infection. *Gut* 1995; 37(suppl 1): A171.
8. Lind T, Veldhuyzen van Zanten SJO, Unge P, Spiller RC, Bayerdörffer E, O'Morain C et al. The MACH 1 study: Optimal 1-week treatment for *H. Pylori*. *Gut* 1995; 37(suppl 1): A15.
9. Hentschel E, Brandstätter G, Dragosics B, Hirschl AM, Nemec H. Effect of ranitidine and amoxycillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993; 328: 308-12.
10. Moayyedi P, Axon ATR. Efficacy of a new one week triple regime in eradicating *Helicobacter pylori*. *Gut* 1994; 35: F248.
11. Labenz J, Ruehl GH, Stolte M, Bertrams J, Börsch G. Niedrig dosierte Kurzzeit-Tripel-Therapie zur Eradikation von *Helicobacter pylori*. *Zeitschrift f Gastroenterologie* 1994; 9: P20.
12. Bazzoli F, Gullini S, Zagari RM, Pazzi P, Dalla Libera M, Pozzato P et al. Effect of omeprazole and clarithromycin plus tinidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *Gut* 1995; 37 (suppl 2): A2066.

SMITTNYTT

Hepatit G nytt RNA-virus

Virushepatiterna fortsätter att erövra alfabetet. Nyligen har ett internationellt forskarlag klonat ett RNA-virus som fått beteckningen hepatit G-virus (HVG). Liksom den avlägsna släktingen hepatit C-virus räknas HGV till familjen Flaviviridae.

I en rapport i *Science* (1996; 271: 505-6) beskrivs att HGV kan överföras vid blodtransfusion, men troligen även på annat sätt. Man har nämligen funnit HGV-RNA hos patienter med akut samhällsförvärd hepatit liksom hos patienter med akut hepatit C. HGV kan också orsaka kronisk hepatit och flerårig viremi. Utbredningen tycks vara global. Av 779 konsekutivt undersökta amerikanska blodgivare med normala ALAT-värden var 1,3 procent positiva för HGV-RNA.

Återstår att bedöma den epidemiologiska betydelsen av de nya kunskaperna – vilken roll spelar HGV-infektionen hos oss?

Klarare riktlinjer om laboratorierapport

Sedan flera decennier har många mikrobiologiska laboratorier rapporterat fynd av ett antal patogener till Smittskyddsinstitutet (tidigare Statens bakteriologiska laboratorium) och under senare tid även till smittskyddsläkaren. Denna »frivilliga laboratorierapport» har varit värdefull, men dess formella status har varit oklar. Vid årsskiftet utvidgades därför Smittskyddslagen så att det nu är klart att laboratorierna skall rapportera fynd av de patogener som orsakar anmälningspliktiga sjukdomar.

Många laboratorier har hört av sig till enheten och undrat vad som skall anmälas och hur. Tillsammans med Socialstyrelsen har vi gjort ett utkast till anvisningar, som granskas av berörda specialistföreningar under de närmaste veckorna. Några frågor som inte varit helt självklara är: Vad skall anmälas utöver själva patogenen? När skall ett fynd av t ex salmonella rapporteras som ett nytt fall? Vilka patogener motsvarar exakt sjukdomarna i Smittskyddslagen och vad skall de kallas? Hur gör vi med subtyper och undergrupper?

I väntan på de nya anvisningarna föreslår vi att rapporteringen fortsätter precis som före nyår.

*Epidemiologiska enheten,
Smittskyddsinstitutet*