

Helicobacter pylori gav paradigmskifte

Men kanske hör detta snart till medicinhistorien



ÅKE DANIELSSON, professor, enheten för medicin, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet, Umeå
ake.danielsson@medicin.umu.se

Att 2005 års Nobelpris i fysiologi eller medicin tilldelades Robin Warren och Barry Marshall, som identifierade »magsårsmikroben» *Helicobacter pylori*, är både logiskt och efterlängtat. Deras artikel i Lancet 1983 [1] om påvisande av bakterier vid kronisk gastrit passerade ganska spårlöst förbi bland kliniker. Artikeln året därpå, i vilken nära association till magsår visades, skapade dock inte bara intresse, utan kanske framför allt förvirring [2].

Initialt antogs att bakterien tillhörde species *Campylobacter*, men senare visades att den utgjorde en hel grupp av tidigare inte kända bakterier, *Helicobacter*-släktet.

Tidigare teori och behandlingsregimer

Den förhärskande teorin var tidigare, före upptäckten av *Helicobacter pylori*, att ulkussjukdomen orsakades av saltsyra. Behandlingsstrategin gick ut på att minska saltsyrasekretionen antingen via kirurgi eller med saltsyrahämmande läkemedel. Kirurgi innebar antingen ventrikelresektion ad modum Billroth I–II eller vagotomi på alltmer selektiv nivå. Läkemedelsbehandling innebar vid den tiden antacida för att neutralisera saltsyra eller hämmare av saltsyrasekretionen.

De första läkemedel som användes var antikolinergika, som förvisso kunde minska sekretionen av saltsyra men först vid doser som gav en rad biverkningar, såsom urinretention, förstoppning, mun-/ögonorrhet och akkommodationsbesvär.

»Det imponerande var att en kur på 7 dagar räckte och att merparten av patienterna botades från sitt Helicobacter pylori-orsakade magsår – med kraftigt ökad livskvalitet för all framtid.«

Introduktionen av histamin 2-receptorblockerare [3] och därefter protonpumpshämmare, där omeprazol (Losec) var först på marknaden, innebar ett genombrott i läkemedelsbehandlingen. Dessa preparat kunde läka magsår och hindra recidiv under långtidsbehandling, men inte bota sjukdomen. Förskrivningen och nyttjandet av dessa preparat steg till oanade nivåer och ligger kvar så fortfarande, trots att vi endast har begränsad kunskap om saltsyrans roll vid magbesvär.

Senare forskning har visat att *Helicobacter*-infektion kan ta sig många uttryck, från antral kronisk inflammation utan symptom, duodenal-/ventrikelulkus eller till ventrikeln lokaliserat MALT-lymfom (mucosa associated lymphoid tissue) eller cancer.

Efter publikation av resultat om vilken betydelse *Helicobacter pylori* har för uppkomst av magsår intog olika läkemedelsföretag skilda ståndpunkter: Antingen förringade de resultaten och fortsatte satsa på syrahämmare eller så accepterade de forskningsresultaten och satsade på regimer med antibiotika för eradikering av infektionen.

Eradikering av Helicobacter pylori

De tidiga behandlingsstudierna utgick från kombinationer av antibiotika (framför allt tetracykliner) och vismut. Via kombinationsbehandling med protonpumpshämmare och ett antibiotikum till dagens rekommendationer med två antibiotika (två av amoxicillin, klarithromycin eller metronidazol) och protonpumpshämmare uppnåddes eradikeringsfrekvenser på 90–100 procent i kliniska studier [4]. I flera studier har även andra antibiotika visat effekt.

Det imponerande var att en kur på 7 dagar räckte och att merparten av patienterna botades från sitt *Helicobacter pylori*-orsakade magsår – med kraftigt ökad livskvalitet för all framtid.

Förekomst hos svenska patienter

När gastroskopi introducerades på 1970-talet noterades antral inflammation hos

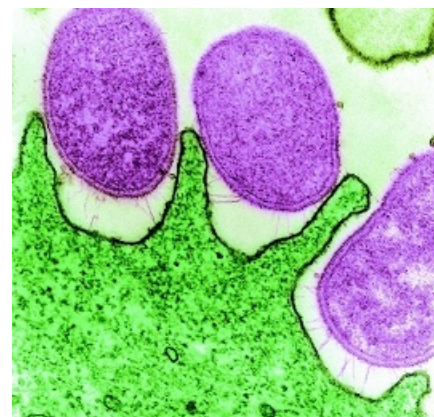


Foto: Science Photo Library

Magsäckens yta invaderas av *Helicobacter pylori* ... liten bakterie som vände stor tuva. Behandlingsstrategin vid ulkus ändrades radikalt. Men nu minskar frekvensen *Helicobacter*-infektioner. Kanske är *Helicobacter pylori*-relaterad ulkussjukdom och ventrikelcancer snart ett minne blott.

var och varannan patient, och det betraktades nästan som en normalvariant. Miljontals biopsier från detta område bekräftade inflammation, men man såg inte några bakterier: »Man ser vad man vet.«

Tidiga studier visade hög förekomst av bakterieinfektionen i populationen, särskilt hos äldre. De första tolkningarna var att ju äldre man är, desto mer har man exponerats och smittats.

Senare studier har emellertid visat att smittan överförs under barnåren och att en infekterad mamma eller infekterade syskon är den största riskfaktorn [5]. Däremot saknas evidens för att återkommande buksymtom hos barn orsakas av *Helicobacter*-infektion [6].

En gigantisk populationsbaserad undersökning från Kalix och Haparanda

SAMMANFATTAT

Före upptäckten av *Helicobacter pylori* av 2005 års Nobelpristagare i fysiologi eller medicin, Robin Warren och Barry Marshall, ansågs magsår vara orsakat av stress, livsstilsfaktorer och överproduktion av saltsyra.

Behandlingen av magsårssjukdomen var ofta kirurgisk eller medicinsk: långvarig behandling med läkemedel som hämmar saltsyraproduktionen. Behandlingen var inte botande.

Med dagens kunskaper kan vi eliminera *Helicobacter*-infektionen med en veckas behandling med saltsyrahämning kombinerat med två antibiotika.

Det föreligger också en stark relation mellan *Helicobacter*-infektion och slemhinneatrofi, intestinal metaplasi och ventrikelcancer.

(Kalixandastudien) [7] har bekräftat att andelen infekterade individer är högre hos äldre och att unga vuxna i mycket låg frekvens är infekterade. Frekvenssiffrorna är lägre än de som presenterades under 1990-talet. Detta talar för att *Helicobacter pylori*-infektion kan vara ett kohortfenomen och att komplicerande sjukdomar som magsår och ventrikelcancer minskar, och kanske närmast försvinner, i framtiden – tack vare bättre hygienisk standard.

Koppling till ventrikelmalignitet

Tidigt efter upptäckten av samband mellan *Helicobacter pylori*-infektion och ulkus diskuterades om bakterieinfektion också kan ha ett samband med malignitet i ventrikeln. Evidens finns för att kronisk *Helicobacter pylori*-infektion kan orsaka en sällsynt lymfomform i ventrikeln (MALT-lymfom), vilken i tidiga stadier kan botas med bakterieeradikering.

I USA har Food and Drug Administration (FDA) klassat *Helicobacter pylori*-infektion som ett karcinogen för ventrikelcancer. Uemura och medarbetare [8] har visat ökad risk för ventrikelcancer vid kronisk *Helicobacter pylori*-infektion. Andra har visat att eradikering kan innebära en förebyggande behandling [9].

Kalixandastudien [7] visar entydigt att individer som inte är infekterade med

Helicobacter pylori saknar utveckling av premaligna förändringar såsom atrofi och intestinal metaplasi i ventrikeln. Incidensen av och dödligheten i ventrikelcancer har också drastiskt minskat från 1970-talet [10].

Frågor för framtiden

Prevalensen av *Helicobacter pylori*-infektion minskar i Sverige. Detta reser en rad frågor inför framtiden:

- Kommer *Helicobacter pylori*-relaterad ulkussjukdom och ventrikelcancer att försvinna spontant?
- Finns det underlag för att rekommendera screening för *Helicobacter pylori*?
- Finns det underlag för att eradikering av *Helicobacter pylori* kan förebygga ulkus och – framför allt – ventrikelcancer?
- Förhindrar risken för utveckling av resistens hos andra bakterier än *Helicobacter pylori* en mer aktiv strategi?
- Kan vi identifiera vilka individer med kronisk *Helicobacter pylori*-infektion som riskerar att utveckla ventrikelcancer?
- Är det möjligt att framställa vaccin för att förebygga sjukdomar orsakade av *Helicobacter pylori*?
- Kan kunskapen om etiologi till bakterierelaterade sjukdomar i ventrikeln öka förutsättningarna för att förstå

kroniska inflammatoriska sjukdomar i andra delar av kroppen, t ex ledsjukdomar och kronisk inflammatorisk tarmsjukdom?

Fortsatt aktiv forskning inom området kommer förhoppningsvis kunna besvara flertalet frågeställningar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-5.
- Unge P. Pharmacological therapy of *Helicobacter pylori* infection [dissertation]. Linköping: Hälsouniversitet; 2002. Nr 734.
- Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, Vieth M, Stolte M, Wreiber K, et al. A negative *Helicobacter pylori* serology test is more reliable for exclusion of premalignant gastric conditions than a negative test for current *H. pylori* infection: a report on histology and *H. pylori* detection in the general adult population. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:302-11.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-9.
- Take S, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Yoshida T, Yokota K, et al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1037-42.

Annons