



Handläggning av infektion med *Helicobacter pylori* i primärvården

Kartläggning och beskrivning av fall under 3 år på Region Kronobergs offentligt drivna vårdcentraler

Mirja Lundqvist, ST-läkare Vårdcentralen Lessebo
mirja.lundqvist@kronoberg.se

Vetenskaplig handledare:

Sara Holmberg,

specialist i allmänmedicin och företagshälsovård, docent, Region Kronoberg

Sammanfattning

Bakgrund: Helicobacter pylori (Hp) är en av världens vanligaste infektioner och i Sverige beräknas ungefär var tredje person vara infekterad. Hp är en viktig orsak till duodenalulcus och mer än hälften av alla ventrikelulcus samt kronisk gastrit. Bakterien är klassad som grupp 1 carcinogen för magcancer och MALT-lymfom. Korrekt diagnos och behandling kan förebygga dessa sjukdomstillstånd. Tidigare studier från andra länder har visat att handläggningen av Hp-associerade tillstånd inom primärvården behöver förbättras.

Syfte: Att studera handläggning av infektioner med Hp inom primärvården med särskilt fokus på uppföljning efter behandling och relatera till nationella och internationella riktlinjer.

Metod: En deskriptiv retrospektiv journalbaserad tvärsnittsstudie där vuxna patienter som varit listade på de offentliga vårdcentralerna i Region Kronoberg och fått diagnosen ”Helicobacter pylori som orsak till sjukdomar som definieras på annan plats” (ICD-10 B980) under perioden 2021 – 2023 inkluderas.

Patientuppgifterna kommer att identifieras via kvalitetssystemet QlickView och därefter kommer data samlas in från patientjournalerna i Cambio Cosmic enligt ett granskningsprotokoll. Data som kommer inhämtas berör diagnostik och behandling av Hp-infektion samt uppföljning efter genomförd behandling. Data kommer att beskrivas med sedvanlig deskriptiv statistisk och eventuella samband kommer analyseras med icke-parametrisk metod.

Innehåll

Bakgrund.....	3
Syfte.....	5
Material och metod.....	5
Design.....	5
Studiepopulation/ urval.....	6
Datainsamling.....	6
Statistisk analys.....	7
Etik.....	8
Tidsplan.....	8
Finansiering.....	8
Referenser.....	9

Bakgrund

Helicobacter pylori (Hp) är en gramnegativ, spiralformad bakterie med flageller som upptäcktes 1982 av de australiensiska forskarna Robin Warren och Barry Marshall (1). Prevalensen globalt uppskattas till 50% (2) med primärinfektion redan i barndomen (3) genom intrafamiljär överföring oral-oral och ibland fekal-oral. I Sverige uppskattas prevalensen till cirka 30%. Association med stigande ålder föreligger med en beräknad prevalens hos äldre mellan 20 - 40% (4,5). Majoriteten av de koloniserade är asymtomatiska. Betydande sjukdomsutveckling föreligger då cirka 10–20% av Hp-positiva individer utvecklar duodenalulcus eller mer sällan ventrikelulcus och 1–2% beräknas få magcancer (6). Redan 1994 klassade både Världshälsoorganisationen (WHO) och IARC (International Agency for Research on Cancer) Hp som grupp 1 carcinogen (7). I svensk kontext kan 70% av magcancerfallen tillskrivas en genomgången eller pågående Hp-infektion (1). Bakterien är också en riskfaktor för den mer ovanliga sjukdomen MALT-lymfom (mucosa-associated lymphoid tissue lymfoma). Cirka 95 % av duodenalulkusen och cirka 75 % av ventrikelulkusen är Hp-positiva (9). Även samband mellan Hp-associerad gastrit, järn- och B12-brist samt kronisk idiopatisk trombocytopen purpura har påvisats (10). Hos koloniserade orsakar Hp alltid en kronisk inflammation i magslemhinnan som kan påvisas histologiskt som kronisk gastrit (10). Hp är den enda bakterien som kan kolonisera en frisk mage trots ett pH-värde mellan 1,5 och 3. Virulensen tillskrivs enzymet ureas som katalyserar urea till ammoniak och koldioxid. Det är ammoniak som utövar en toxisk effekt på magslemhinnan och orsakar inflammationen (12).

Indikation för Hp-diagnostik sammanfaller med behandlingsindikationerna (9). Samtliga med outredd dyspepsi som är 50 år eller äldre och yngre patienter med samtidiga alarmsymtom såsom anemi, positivt f-Hb eller viktnedgång ska gastroskoperas. Resterande som inte ingår i gastroskopi-gruppen ska handläggas enligt strategin ”test and treat” med provtagning för Hp och eventuell eradikeringsbehandling. Protonpumpshämmare (PPI) ska sättas ut två veckor innan provtagningen då risk för falskt negativa resultat föreligger. Vid osäkerhet och efter eradikeringskur kan upp till fyra veckors utsättning krävas (15). Diagnostiken innefattar invasiva och icke-invasiva metoder. Med invasiva metoder avses undersökning av vävnadsprover tagna i samband med gastroskopi. Gold standard är det så kallade campylobacter-like organism (CLO)-testet. Detta påvisar ureasaktivitet som indirekt indikator för kolonisering med Hp och utförs direkt i anslutning till endoskopin. Bakterien kan också påvisas mikrobiologiskt genom odling vilket också möjliggör

resistensbestämning. Inom primärvården används primärt icke-invasiva metoder. I Region Kronoberg används huvudsakligen fekalt Hp-antigentest som har en sensitivitet på 94% och specificitet på 97% (11). Urea-utandningstest är en alternativ metod med liknande sensitivitet och specificitet (13) men är inte tillgängligt i samma utsträckning som Hp-antigentest i Region Kronoberg. Ytterligare ett alternativ är serologi som dock har en dålig specificitet på 70–80% och kan användas för att utesluta kolonisering, positivt resultat ska dock alltid bekräftas med annat test (14).

Internationellt sett har det skett ett paradigmskifte avseende behandling de senaste åren. I 6:e upplagan av konsensusrapporten Maastricht/Florence 2022 rekommenderas att även asymtomatiska Hp-infektioner ska behandlas (10). Enligt den nuvarande svenska nationella riktlinjen från 2019 så kan eradikeringsbehandling övervägas hos Hp-positiva patienter med långvariga dyspeptiska besvär och nedsatt livskvalitet (14). Utöver det ska patienter med duodenalulkus, Hp-positiv ventrikelulkus samt lågmaligna MALT-lymfom i ventrikeln genomgå eradikationsbehandling. Eradikeringen innebär behandling med PPI kombinerat med två olika antibiotika. För förstagångseradikering används i Sverige PPI med Amoxicillin och Klaritromycin i en vecka (14). Internationellt förordar man direkt två veckors behandling (10). I likhet med Finland och Danmark rekommenderas i Sverige två veckors behandling enbart vid kvarstående positivt Hp-test efter första eradikeringen och om följsamheten inte varit uppenbart undermålig (14). Klaritromycin ersätts då med Metronidazol. Efter andra misslyckade kuren med kvarstående positivt test ska gastroskopi med biopsi för Hp-odling och resistensbestämning utföras (14). Behandlingskontroll ska alltid utföras efter eradikering, minst fyra veckor efter eradikeringsbehandlingen (9). Enbart symtomlindring bevisar inte framgångsrik eradikering då denna effekt kan tillskrivas PPI (14). I Region Kronobergs riktlinje rekommenderas i normalfallet ingen efterföljande kontroll efter eradikering. Om kuren behöver upprepas rekommenderas samma kur som vid första behandlingen (16). Därmed skiljer sig den lokala riktlinjen något från både nationella och internationella rekommendationer.

Tidigare internationella studier som undersökte hur Hp-infektion handläggs inom primärvården indikerar att det finns en osäkerhet avseende diagnostik, behandlingsindikation och uppföljning hos allmänläkare och att det behövs en satsning på mer kunskap kring detta (17, 18, 19). Patienter med påvisad Hp-infektion i samband med gastroskopi efter remiss från primärvården får i region Kronoberg i regel ordination på eradikeringsbehandling via remittenten. Inga svenska studier har tidigare undersökt i vilken omfattning patienter som testats positivt i samband med gastroskopi

också blivit föremål för eradikeringsbehandling. År 2014 publicerades en studie från Nya Zeeland som undersökte hur informationen som patienterna erhåller påverkar behandlingsresultat efter eradikering (21). I studien framkom en signifikant skillnad ($p < 0,001$), endast 66 % av patienterna som informerades via sin distriktsläkare efter genomgången gastroskopi med påvisad infektion fick ordination på och tog eradikeringsbehandling inom en månad jämfört med 95% av patienterna som dessutom informerades med ett standardiserat brev från endoskopienheten.

Syfte

Att kartlägga och beskriva hur infektioner med Hp handläggs och följs upp inom primärvården och att ställa det i relation till de lokala, nationella och internationella riktlinjerna som finns.

Delfrågeställningar är:

- Hur ser patientgruppen som har fått diagnosen ut avseende kön, ålder och vilken typ av test har använts för fastställande av diagnos?
- Hur är fördelningen av diagnosen mellan vårdcentralerna i relation till vårdcentralernas storlek?
- Vid hur stor andel av eradikeringsbehandlingar sker uppföljning med fekalt Hp-antigentest?
- Hur stor andel av patienterna som diagnostiserades med Hp får ytterligare en eradikeringskur inom ett år efter första eradikeringskuren?
- Finns det samband mellan hur patienterna informeras om diagnos samt ordinerad behandling och framgångsrik behandling dvs verifierad utläkt infektion?

Material och metod

Design

Detta är en deskriptiv retrospektiv journalbaserad tvärsnittsstudie.

Studiepopulation/urval

Alla patienter som erhållit diagnosen B980 ”Helicobacter pylori som orsak till sjukdomar som definieras på annan plats” enligt kodning med ICD-10 under 2021, 2022 och 2023 och som vid tidpunkt för diagnos varit listade på en av Region Kronobergs offentligt drivna vårdcentraler och som fyllde 20 år under det året de erhöll diagnosen eller var äldre än 20 år när de erhöll diagnosen. Dataanalysverktyget ”QlickView” kommer att användas för att identifiera dessa patienter.

Utifrån preliminär sökning så kommer studiepopulationen bestå av 196 patienter, mest sannolikt färre patienter om samma diagnoskod har använts vid flera tillfällen för samma individ.

En annan möjlig metod för uttag av studiepopulationen är med diagnoskoderna K309 (dyspepsi) eller K25/ K26 (ulkus ventrikuli/ ulkus duodeni). Dessa bedöms dock vara andrahandsval då de inte är lika specifika i relation till studiens frågeställning.

Datainsamling

Uppgifter om handläggning och uppföljning av infektion med Hp kommer att inhämtas via granskning av delar av studiepopulationens medicinska journal som är kopplade till primärvården i Cambio Cosmic samt granskning av respektive läkemedelslista och labbdagnostik. Variabler som kommer att inhämtas och sparas avidentifierade i en Exceltabell är:

- Ålder
- Kön
- Vårdcentralstillhörighet
- Typ av test för diagnos
 - 1 – fekalt Hp-antigentest
 - 2 – CLO-test
 - 3 – urea-utandningstest
 - 4 – odling
 - 5 – annat
- Förskrivna behandling i anslutning till diagnos (ja/nej/oklart)
- Typ av eradikeringskur
 - 1 - protonpumpshämmare + Amoxicillin + Klaritromycin,
 - 2 – protonpumpshämmare + Klaritromycin + Metronidazol
 - 3 – protonpumpshämmare + Amoxicillin + Metronidazol
 - 4 – annat
- Behandlingsduration

- 1 – en vecka
 - 2 – två veckor
- Provtagning för uppföljning inom 3 månader (ja/nej)
- Typ av test vid uppföljning
 - 1 – fekalt Hp-antigentest
 - 2 - CLO-test
 - 3 – ureas-utandningstest
 - 4 – odling
- Om positivt test erhållit ny behandling inom 1 år efter första eradikeringen (ja/nej)
- Typ av eradikeringskur vid ny behandling (1, 2, 3, 4)
- Provtagning för uppföljning inom 3 månaders tid (ja/nej) och typ av test (1,2,3)
- Om fortsatt positivt test genomgått gastroskopi med odling (ja/nej)
- Externa vårdkontakter, remisser eller remissvar avseende Hp-infektion? (ja/ nej)
- Vem har meddelat diagnosen till patienten?
 - 1 – ansvarig distriktsläkare/ remittenten på vårdcentralen
 - 2 – endoskopienheten
 - 3 - annan
- Hur har diagnosen meddelats till patienten?
 - 1 – brev
 - 2 - telefon
 - 3 – besök
 - 4 - annat
- Informationsmaterial/instruktioner kring behandling/uppföljning (ja/ nej)
- Uppgifter om antal listade patienter per vårdcentral kommer att hämtas ut från QlickView.

Statistisk metod

Data som samlas in kommer att analyseras med hjälp av statistikprogrammet SPSS (Statistical Package for the Social Science). Data kommer i första hand presenteras med deskriptiv statistik. Kvantitativa variabler kommer att redovisas med medelvärde och standarddeviation. Kategoriska variabler kommer redovisas med antal och andelar i procent. Samband mellan de olika variablerna kommer att undersökas med analytisk statistik för att få svar på delfrågeställningarna. Chi²test eller Fishers exakta test är möjliga lämpliga test för att undersöka samband mellan kategoriska variabler

i två oberoende grupper. Samband mellan framgångsrik eradikeringsbehandling dvs verifierad utläkt infektion och informationssättet som används för att informera patienterna om infektion med Hp och eradikeringsbehandling kommer att undersökas. Likaså kommer samband mellan upprepade eradikeringsbehandlingar och duration av behandling (en eller två veckor) undersökas.

Etik

Studien genomförs som obligatoriskt moment inom ramen för ST-utbildningen i allmänmedicin och följer Socialstyrelsens krav. Arbetet omfattas av det så kallade studentundantaget och ansökan om etikprövning krävs därför ej. Ansökan om datauttag kommer att göras i ResearchWeb och tillstånd för att genomföra datauttag inhämtas från verksamhetsområdeschef primärvård i Region Kronoberg före studiestart. Ett avidentifierad personuppgiftsregister kommer att upprättas och sparas i Region Kronobergs lösenordskyddade IT-system. Enbart författaren och handledaren till studien kommer ha tillgång till excel-filen. Anmälan enligt dataskyddsförordningen kommer göras via verktyget DRAFFT.

Tidsplan

- Arbeta med projektplan december 2024 – april 2025
- Examination av projektplan 24 april 2025
- Insamling av data april 2025 – augusti 2025
- Dataanalys och skrivande av vetenskapliga arbetet september – november 2025

Referenser

1. Engstrand L, Enroth H. Från kontroversiellt bifynd till Nobelpris. *Läkartidningen*. 2005;102(49):3779-3786.
2. Alfaro E, Sostres C, Lanas A. Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Real Practice – New Role of Primary Care Services in Antibiotic Resistance Era. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(11):1918.
3. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112:212–238.
4. Läkemedelsverket. Klevebro F, Lindberg G. *Helicobacter pylori*-infektion. 2024. Hämtad från: <https://lakemedelsboken.se/terapiomraden/mag--och-tarmsjukdomar/sjukdomar-i-matstrupe-magsack-och-tolvfingertarm/magsackens-och-tolvfingertarmens-sjukdomar/helicobacter-pylori-infektion/>
5. Agréus L, Hellström PM, Talley NJ, Wallner B, Forsberg A, Vieth M, et al. Towards a healthy stomach? *Helicobacter pylori* prevalence has dramatically decreased over 23 years in adults in a Swedish community. *United European Gastroenterol J*. 2016;4(5):686-696.
6. Robinson K, Atherton JC. The Spectrum of *Helicobacter*-Mediated Diseases. *Annu Rev Pathol*. 2021;16:123-144.
7. Asaka M, Sepulveda AR, Sugiyama T, et al. Gastric Cancer. In: Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL, editors. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Washington (DC): ASM Press;2001. Chapter 40. Hämtad från: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2445/>
8. Mesquita A., Rocha-Castro C, Guimarães D, Costa J, Soutinho J, Taveira-Gomes T. Multicentric Study to Assess *Helicobacter pylori* Incidence, Patient Reported Adverse Events, Compliance and Effectiveness, in Real-World Setting. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022;19:12847.

9. Agréus L. Helicobacter pylori. [Internet]. Internetmedicin; 2023. Hämtad från: <https://www.internetmedicin.se/medicinsk-gastroenterologi-och-hepatologi/helicobacter-pylori>
10. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report Gut 2022;71:1724-1762.
11. Resina E, Donday MG, Martínez-Domínguez SJ, Laserna-Mendieta EJ, Lanás Á, Lucendo AJ et al. Evaluation of a New Monoclonal Chemiluminescent Immunoassay Stool Antigen Test for the Diagnosis of Helicobacter pylori Infection: A Spanish Multicentre Study. J Clin Med. 2022;11(17):5077.
12. Fagoonee S, Pellicano R. Helicobacter pylori: molecular basis for colonization and survival in gastric environment and resistance to antibiotics. A short review. Infect Dis (Lond). 2019 Jun;51(6):399-408.
13. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, et al. Accuracy of urea breath test in Helicobacter pylori infection: meta-analysis. World J Gastroenterol. 2015;21(4):1305-14.
14. Svensk Gastroenterologisk Förening, Nationell riktlinje 2019, Outredd dyspepsi, okomplicerade duodenal- och ventrikelsår samt funktionell dyspepsi.
15. Attumi TA, Graham DY. Follow-up testing after treatment of Helicobacter pylori infections: cautions, caveats, and recommendations. Clin Gastroenterol Hepatol; 2011; 9:373-375.
16. Simán H, Molnár C. Helicobacter pylori eradikering. Riktlinje Region Kronoberg. 2019.
17. Maconi G, Tosetti C, Miroglio G et al. Management of Helicobacter pylori-related gastrointestinal diseases by general practitioners in Italy. Aliment Pharmacol. Ther. 1999; 13:1499–1504.

18. L Breuer T, Sudhop T, Goodman KJ, Graham GY, Malfertheiner P. How do practicing clinicians manage *Helicobacter pylori*-related gastrointestinal diseases in Germany? A survey of gastroenterologists and family practitioners. *Helicobacter* 1998;1:1–8.
19. McNicholl AG, Amador J, Ricote M, Cañones-Garzón PJ, Gene E, Calvet X, Gisbert JP; Spanish Primary Care Societies SEMFyC; SEMERGEN and SEMG, the Spanish Association of Gastroenterology; OPTICARE Long-Term Educational Project. Spanish primary care survey on the management of *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia: Information, attitudes, and decisions. *Helicobacter*. 2019;24(4):12593.
20. Dahlerup S, Andersen RC, Nielsen BS, Schjødt I, Christensen LA, Gerdes LU, et al. First-time urea breath tests performed at home by 36,629 patients: a study of *Helicobacter pylori* prevalence in primary care. *Helicobacter*. 2011;16(6):468-74.
21. Selvaratnam S, Yeoh J, Hsiang J, Patrick AB. A win for the patient: Direct patient notification significantly improves treatment rates of active *Helicobacter pylori* infection. *AMJ* 2014;7(8):350–354.
22. Agréus L, Hellström PM, Talley NJ, Wallner B, Forsberg A, Vieth M, et al. Towards a healthy stomach? *Helicobacter pylori* prevalence has dramatically decreased over 23 years in adults in a Swedish community. *United European Gastroenterol J*. 2016;4(5):686-696.