

**ANTAGET:** 26. juni 2009

**FØRST PÅ NETTET:** 1. februar 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

#### LITTERATUR

- Jensen G, Schiødt AV, Sanders SC et al. Vandladningsforstyrrelser ved neurologisk sygdom. Klaringsrapport nr. 11, Ugeskr Læger 2001.
- Ding YY, Sahadevan S, Pang WS et al. Clinical utility of a portable ultrasound scanner in the measurement of residual urine volume. *Singapore Med J* 1996;37:365-8.
- Ouslander JG, Simmons S, Tuico E et al. Use of a portable ultrasound device to measure post-void residual volume among incontinent nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:1189-92.
- Tan LT, Lieu PK, Ding YY. Urinary retention in hospitalized older women. *Ann Acad Med Singapore* 2001;30:588-92.
- Dromerick AW, Edwards DF. Relation of postvoid residual to urinary tract infection during stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:1369-72.
- Wu J, Baguley JJ. Urinary retention in a general rehabilitation unit. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1772-7.
- Grosshans CJ, Passadori Y, Peter B. Urinary retention in the elderly. *JAGS* 1993;41:633-8.
- Borrie MJ, Campbell K, Arcese ZA et al. Urinary Retention in patients in a geriatric rehabilitation unit. *Rehab Nurs* 2001;26:187-91.
- Stern JA, Hsieh YC, Schaeffer AJ. Residual urine in an elderly female population: novel implications for oral estrogen replacement and impact on recurrent urinary tract infection. *J Urol* 2004;171:768-70.
- Farrar DJ, Webster GM. The bladder and urethra. I: Pathy MSJ ed. Principles and practice of geriatric medicine, 3<sup>rd</sup>. edition. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 1998:1241-51.
- Sanders S, Kirchoff M, Jensen G et al. Udredning og behandling af urininkontinens hos geriatriske patienter. Klaringsrapport nr. 10, Ugeskr læger 2001.
- Taylor JA 3<sup>rd</sup>, Kuchel GA. Detrusor underactivity. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1920-32.
- Hald T, Horn T. The human urinary bladder in ageing. *Br J Urol* 1998;82:59-64.
- Madersbacher S, Pycha A, Schatzl G et al. The aging lower urinary tract. *Urology* 1998;51:206-12.
- Goode PS, Locher JL, Bryant RL et al. Measurement of postvoid residual urine with portable transabdominal ultrasound scanner and urethral catheterization. *Int Urogyn J* 2000;11:296-300.
- Bent AE, Nahhas DE, McLennan MT. Portable ultrasound determination of urinary residual volume. *Int Urogyn J* 1997;8:200-2.
- Alnaif B, Drutz HP. The accuracy of portable abdominal ultrasound equipment in measuring postvoid residual volume. *Int Urogyn J* 1999;10:215-8.
- Barabas G, Mølsted S. No association between elevated post-void residual volume and bacteriuria in residents of nursing homes. *Scand J Prim Health Care*, 2005;23:52-6.

# Helicobacter pylori-resistens

Reservelæge Jalal Alimoradi, ph.d.-studerende Lone Rasmussen & overlæge Leif Percival Andersen

## OVERSIGTSARTIKEL

Glostrup Hospital, Neurokirurgisk Afdeling, Rigshospitalet, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Helicobacterlaboratoriet & Infektionshygiejnisk Afdeling

## RESUME

Mavesår var tidligere en kronisk sygdom uden sikker årsag. Opdagelsen af bakterien *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) som den vigtigste årsag til ulcus pepticum har revolutioneret ulcusbehandlingen. Den medicinske behandling af *H. pylori*-associeret ulcus har haft en høj kurativ rate, men et stadigt stigende antal patienter kan ikke behandles med de mest anvendte antibiotika. Det skyldes flere ting, men resistensudvikling hos *H. pylori* spiller en afgørende rolle for behandlingssvigt. Prævalensen af antibiotikaresistens er stigende. Eradikationsraten er faldende. Der forskes i alternative metoder for behandling af *H. pylori*-associerede infektioner.

Opdagelsen af *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (**Figur 1**) som den vigtigste årsag til mavesår revolutionerede behandlingen heraf. Mavesår var tidligere en kronisk sygdom uden sikker årsag [1, 2]. I dag er det en velbeskrevet sygdom, som kan behandles medicinsk. *H. pylori* er også en velkendt disponerende faktor for udvikling af ventrikelcancer og ventrikellymfom [2-4]. I de senere år er der beskrevet en øget hyppighed af behandlingssvigt ved *H. pylori*-eradikation. Flere studier viser, at der kan være flere årsager til, at den medicinske behandling svigter. En af de vigtigste årsager er, at *H. pylori* udvikler resistens over for antibiotika [5-11]. Prævalensen af antibiotikaresistens hos *H. pylori* er stigende. I Danmark har vi yderst begrænsede data ved-

rørende prævalens af *H. pylori*-resistens. I denne artikel gives en oversigt over den tilgængelige viden om behandling, global prævalens af *H. pylori*-antibiotikaresistens, resistensens betydning for behandlingssvigt ved mavesår og mekanismerne bag *H. pylori*-resistensudvikling.

## METODE

Oversigten er baseret på en gennemgang af litteratur fra Medline. Søgning på *H. pylori* gav 2.241 artikler. Afgrænsningen foregik ved at kombinere *H. pylori* med følgende: *resistance*, *resistance mechanism*, *clinical implication* og *global prevalence*. Kun engelsksprogede artikler blev medtaget. Artikler fra før 1995 er ekskluderet, fordi det var den aktuelle problematik om resistens og behandlingssvigt, der ønskedes belyst.

## DIAGNOSE

*H. pylori*-infektioner kan diagnosticeres på mange forskellige måder, som alle bygger på to principper, nemlig invasive og noninvasive test [1]. De invasive test kræver biopsier fra ventriklen eller duodenum. Biopsier kan bruges til påvisning af *H. pylori* ved dyrkning, histologi, ureasetest og polymerasekædereaktion (PCR). Noninvasive test kræver ikke biopsier, men blod, serum eller spyt til antistofbestemmelse, fæces til antigenpåvisning eller *urease breath* test til påvisning af ureaseaktivitet [1]. Følsomheds-

bestemmelse af *H. pylori* kan kun udføres ved hjælp af biopsier med *H. pylori* enten ved dyrkning af bakterierne eller ved påvisning af resistensgener ved PCR [1, 2]. Dyrkning af biopsier for *H. pylori* bør være referencemetoden, idet den giver mulighed for oplysning om resistensforhold [2].

Hvilken diagnostisk test man skal bruge afhænger af en række faktorer. Hos voksne mellem 15 og 60 år uden alarmsymptomer kan alle metoder benyttes [1-3]. Hos børn under seks år er den foretrukne metode påvisning af *H. pylori*-antigen fra afføring [1-3]. Hos patienter med svær atrofisk gastritis eller ventrikelcancer vil antistoffer, der er påvist ved Western immunblotning, være den mest pålidelige test [1-3].

## BEHANDLING

Mavesår kunne tidligere behandles effektivt medicinsk [2, 4, 12]. In vitro er *H. pylori* følsom over for de fleste antibiotika, men in vivo er alle antibiotika ikke effektive over *H. pylori* [12]. Den manglende in vivo-virkning skyldes f.eks. stoffernes manglende evne til opnå en nødvendig koncentration i ventriklens mucosa, inaktivering af stofferne i den lave pH, bakteriernes langsomme vækst og antibiotikas manglende penetration i de kompartment, hvor *H. pylori* befinder sig [12, 13].

Eradikation af *H. pylori*-infektioner kræver en kombination af flere antibiotika [4, 12]. Nitroimidazoler (f.eks. metronidazol), makrolider (f.eks. clarithromycin), pencilliner (f.eks. amoxicillin), quinoloner (f.eks. ciprofloxacin, levofloxacin) og tetracykliner er de mest brugte antibiotika til behandling af *H. pylori*-infektion. Andre antibiotika, som furazolidon eller rifabutin, benyttes, hvis behandlingen med ovenstående svigter [2, 4, 12].

Protonpumpehæmmer (PPI),  $H_2$ -antagonister og vismutpræparater er i flere studier vist at øge eradikationsraten, når disse indgår i behandling af *H. pylori*

## FAKTABOKS

*Helicobacter pylori* er en gramnegativ, krum og bevægelig stavformet bakterie, som inficerer ventriklens slimhinde og forårsager ulcus pepticum.

Diagnosen kan stilles ved både invasive og noninvasive metoder.

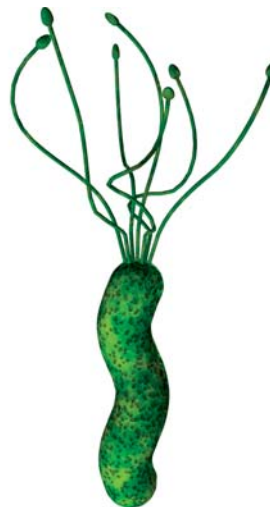
Ulcus pepticum forårsaget af *H. pylori* kan i de fleste tilfælde behandles effektivt med en kombination af en syrehæmmer og to forskellige antibiotika.

Incidensen af *H. pylori*-resistens er stigende. *H. pylori*-resistens over for de anvendte antibiotika anses for at være en vigtig årsag til behandlingssvigt.

Man arbejder på udvikling af både terapeutiske og profylaktiske vacciner.

FIGUR 1

En spiralformet *Helicobacter pylori*-bakterie.



sammen med ovennævnte antibiotika [14-16]. Det skyldes muligvis, at PPI og  $H_2$ -antagonister hæver ventriklens pH-værdi, hvilket forlænger visse antibiotikas halveringstid og desuden påvirker bakteriernes mikromiljø. PPI-præparater i høj koncentration har i sig selv antimikrobiel effekt på *H. pylori* [14, 15]. Dette er ligeledes tilfældet med vismutpræparaterne i standarddoser [3, 12, 14, 15]. Hvilke af de tre ulcuspræparater, man skal vælge, afhænger af hvilke antibiotika, der vælges. I mange lande er PPI førstevalgspræparat, selv om metaanalyser ikke har vist signifikant forskel mellem  $H_2$ -antagonister og PPI-præparater [16-19]. Årsagen til, at PPI og  $H_2$ -antagonister i kombination med clarithromycin og amoxicillin er mere effektive end mange andre kombinationer, er formentlig, at PPI og  $H_2$ -antagonister øger ventriklens pH-værdi, hvilket især forlænger clarithromycins halveringstid. En anden vigtig faktor, som øger effektiviteten af syrehæmmere er, at de reducerer sværhedsgraden af de gastrointestinale bivirkninger, som kan fremkomme under antibiotika behandling. Dette vil medføre en øget kompliance fra patientens side [16-20].

Vismutsalte er i mange år blevet brugt til behandling af mavesår [14, 17]. De findes i forskellige kemiske forbindelser, der alle virker ved at hæmme syntesen af en række proteiner, adenosintrifosfat, fumaratreduktase og cellevægskomponenter [17]. Resultater fra metaanalyser har vist, at vismutpræparater kombineret med clarithromycin og amoxicillin, eller med clarithromycin og nitroimidazoler, er lige så effektive som trestofbehandling, der er baseret på PPI og med de samme antibiotika. Noget tyder på, at trestofbehandling, der er baseret på vismutpræparater, i mindre grad medfører resistensudvikling hos *H.*

*pylori* end PPI-baseret trestofbehandling [18-21]. Eradikation af *H. pylori* er svært, hvis det første behandlingsforsøg mislykkes. Dette skyldes enten ringe kompliance hos patienterne, nedsat specifikt immunforsvar mod *H. pylori*, eller at *H. pylori* udvikler resistens over for antibiotika [5, 19-22]. Der er ingen konsensus om, hvordan disse patienter skal behandles, når første behandlingsforsøg har svigtet, men i de europæiske kliniske retningslinjer (Maastricht III) anbefales syrehæmmer, clarithromycin og amoxicillin som primær behandling – og at man enten supplerer med et vismutpræparat eller skifter til vismut, metronidazol og tetracyclin ved behandlingssvigt [22]. Trestofbehandling, der er baseret på vismutpræparater, er stadig effektiv med en eradikationsrate på over 80% hos patienter, hvor første behandlingsforsøg mislykkes [5, 18-22].

#### GLOBAL PRÆVALENS AF H. PYLORI-RESISTENS

Prævalensen af resistente *H. pylori*-stammer varierer meget fra land til land [6-11]. I de vestlige lande er 35% af *H. pylori*-stammerne resistente over for metronidazol, mens prævalensen i ulandene er tæt på 100% [10]. Disse forskelle i prævalenserne af resistente *H. pylori*-stammer forklares ved, at man i ulandene bruger metronidazol mod en række infektioner – blandt andet mod parasitinfektioner – hvorimod det kun bruges mod et begrænset antal infektioner i de vestlige lande [10, 11].

*H. pylori*-resistens over for makrolider (f.eks. clarithromycin) er ikke så høj, som det er tilfældet med metronidazol [6-8, 10, 11]. I alt 10-20% af *H. pylori*-stammerne er resistente over for makrolider i de vestlige lande. I Europa er der stor forskel i prævalensen af makrolidresistens mellem Nord- og Sydeuropa. I Nordeuropa er prævalensen omkring 5%, mens den er op til 20% i Sydeuropa. I Østeuropa vurderes prævalensen at være ca. 10%. Prævalensen af makrolidresistens hos *H. pylori* i ulandene vurderes til at være op mod 50% [10, 11, 23].

*H. pylori*-resistens over for penicillin (f.eks. amoxicillin) og tetracykliner har været sjælden indtil for få år siden. Prævalensen af *H. pylori*-resistens over for amoxicillin ligger på omkring 1-2%, men der er beskrevet resistensrater på over 30% [6-11]. Prævalensen af *H. pylori*-resistens over for tetracykliner vurderes at være mindre end 1%, men der er rapporteret resistensrater på over 10% [10, 11, 23]. Resistensforholdene hos *H. pylori* er ikke velundersøgte i Danmark. Resultaterne fra et dansk studie fra 1998-2004 viste, at omkring 7% af *H. pylori*-stammerne var resistente over for clarithromycin, og at 28% var resistente over for metronidazol, mens der ikke blev påvist resistens over for tetracykliner og amoxicillin [5].

*H. pylori*-resistens over for de andre antibiotika, f.eks. furazolidone, rifabutin, ciprofloxacin og fluoroquinoloner, er ikke beskrevet.

#### KLINISK BETYDNING AF ANTIBIOTIKARESISTENS

Den kliniske konsekvens af antibiotikaresistens hos *H. pylori* er blevet undersøgt i flere studier [23-26]. Resultaterne viser, at antibiotikaresistens spiller en vigtig rolle for svigt af en eradikationsbehandling [23-26]. Den betydning, resistens over for antibiotika hos *H. pylori* har for behandlingseffektiviteten, afhænger af en række faktorer f.eks. de præparater, der bruges i behandlingen, varigheden af den antimikrobielle behandling og resistensforholdene hos de enkelte *H. pylori*-stammer [23-26].

Flere studier har vist, at succesraten med trestofbehandling, der inkluderer metronidazol, falder fra 90% til 70%, sammenlignet med effekten af behandling med metronidazolfølsomme og metronidazolresistente *H. pylori*-stammer [23-26]. Trestofbehandling, der er baseret på et vismutpræparat og metronidazol plus et andet antibiotikum, synes at være mere effektiv til eradikation af metronidazolresistente *H. pylori*-stammer [23-26]. Metronidazol bruges oftest i kombination med clarithromycin eller amoxicillin, men eradikationsraten falder markant, uanset om man bruger metronidazol i kombination med clarithromycin eller amoxicillin [23, 24, 26].

Betydningen af clarithromycinresistens på behandlingseffektiviteten af *H. pylori*-infektioner er ikke velundersøgt, men resultaterne fra alle studier tyder på, at clarithromycinresistens nedsætter behandlingseffektiviteten markant [24, 26]. Trestofbehandling, der inkluderer clarithromycin, har en eradikationsrate på 85%, når *H. pylori* er følsom over for clarithromycin, men i tilfælde af resistens falder eradikationsraten til 25% [23, 24].

Resistens over for amoxicillin, tetracykliner og ciprofloxacin er rapporteret at være årsagen til behandlingssvigt [24-26], men sufficente data foreligger ikke.

#### MEKANISMER BAG ANTIBIOTIKARESISTENS

Mekanismerne bag resistensudvikling hos *H. pylori* er forskellige fra andre bakterier. Hos mange bakterier er resistensmekanismerne lokaliseret til plasmider, transposoner eller integroner, men hovedmekanismen bag resistensudvikling hos *H. pylori* er oftere punktmutationer på bakteriernes kromosomer [27]. Forståelse af mekanismerne bag resistens kan være et vigtigt redskab til at minimere spredning af antibiotikaresistens.

Metronidazol er et baktericid antibiotikum, der tilhører nitroimidazolgruppen. Metronidazol er et

prodrug, som aktiveres inde i cellen ved at afgive en eller to elektroner. I cellerne danner metronidazol nitro-anion-radikaler og imidazolintermediater, som skader en række subcellulære proteiner og DNA [27]. Mekanismen bag *H. pylori*-resistens over for metronidazol er kompleks. Proteiner, som fungerer som elektronacceptorer, er involveret, idet de kan gøre metronidazolresistente *H. pylori*-stammer til følsomme stammer ved at lave *null mutation* i *rdxA*-genet [27]. Det har vist sig, at der er flere reducerende proteiner/faktorer, som bidrager til *H. pylori*-resistens over for metronidazol [27].

Clarithromycin er et bakteriostatisk antibiotikum. Det tilhører ligesom erythromycin og azithromycin gruppen af makrolider, som binder til molekyler på den ribosomale ribonukleinsyre (rRNA), hvilket blokerer bakteriernes evne til at fremstille proteiner [28, 29]. Mekanismen bag *H. pylori*-resistens over for clarithromycin er punktmutationer i et nukleotid på 23S rRNA. Disse mutationer medfører, at clarithromycin ikke binder stærkt nok til ribosomerne (nedsat affinitet) [28, 29]. Der er beskrevet en række mutationer, som medfører resistens over for makrolider [28, 29].

Amoxicillin er et baktericid antibiotikum, der hører til gruppen af pencilliner. Pencilliner binder til penicillinbindende proteiner (PBP'er) i bakteriernes cellevæg og hæmmer cellevægssyntesen, hvilket medfører destruktion af bakterierne, når de deler sig. Intet tyder på, at resistens hos *H. pylori*-bakterier skyldes betalaktamaseaktivitet, men resultaterne fra flere studier viser, at ændringer af PBP'er eller mangel på nogle bestemte PBP'er kan forklare resistensmekanismen [30, 31]. Ændringer i eller mangel på disse proteiner medfører nedsat affinitet mellem PBP og penicillin [30]. Der er heller ikke noget, der tyder på, at en aktiv effluksmekanisme ligger til grund for resistens hos penicillinresistente *H. pylori*. Studier tyder på, at ud over ændringer i PBP'er sker der også ændringer i andre proteiner i bakteriernes membraner, som resulterer i en nedsat diffusionsbarriere [30, 31].

Tetracykliner er bakteriestatiske antibiotika, som bindes reversibelt til 16s-delen af ribosomerne, hvorved proteinsyntesen hæmmes. Flere studier viser, at mekanismen bag *H. pylori*-resistens over for tetracykliner skyldes enkelte, dobbelte eller triplemutationer (substitutioner) i 16s-delen af rRNA, som er det primære bindingssted for tetracykliner [32].

Fluoroquinoloner er baktericide stoffer, der hæmmer dannelsen af enzymet DNA-gyrase. Dette enzym består af to A subunits og to B subunits og det reguleres af generne *gyrA* og *gyrB*. *H. pylori*'s resistens over for fluoroquinolonerne skyldes en punktmuta-



TABEL 1

Tabellen viser prævalensen af *Helicobacter pylori*-resistens over for de mest anvendte antibiotika til behandling af *Helicobacter pylori*-associerede lidelser. Den viser også resistensmekanismen over for de enkelte antibiotika.

Antibiotika	Resistens-prævalens, %	Resistensmekanisme
Nitroimidazol (metronidazol, tinidazole)	15-100	Punktmutationer, der medfører ændringer i proteiner, som fungerer som elektronacceptorer
Makrolid (clarithromycin, erythromycin)	1-50	Punktmutationer i 23S rRNA-gener
Penicillin (amoxicillin)	0-3	Nedsat affinitet til penicillinbindende proteiner og reduceret membranpermeabilitet
Fluoroquinoloner	1-20	Punktmutationer i DNA-gyrasegenet A+B
Tetracyklin	< 1	Mutation i 16s-delen af rRNA, som er bindingssted for tetracyklin

rRNA = ribosom-ribonukleinsyre.

tion i de to gener (*gyrA* og *gyrB*), som koder for DNA-gyrase [33]. Mekanismerne og prævalensen af antibiotikaresistens hos *H. pylori* er resumeret i Tabel 1.

## DISKUSSION

Selv med de mest effektive behandlingsregimer er der ca. 20% af patienterne, som ikke kan eradiceres for deres *H. pylori*-infektion [6-11, 23, 24]. De hyppige behandlingssvigt skyldes især resistensudvikling hos *H. pylori*-stammer [24-26]. Prævalensen af *H. pylori*, der er resistente over for antibiotika, er stigende globalt. For at minimere behandlingssvigt og resistensudvikling er det nødvendigt at have en strategi for behandling af patienter med mavesår, der er forårsaget af *H. pylori* [22].

Flere studier viser, at man kan opnå høje eradikationsrater ved at prøve at kombinere forskellige antibiotika på empirisk basis [5, 22]. Efter vores opfattelse medfører denne strategi en øget risiko for resistensudvikling hos *H. pylori*. Den mest rationelle måde at behandle *H. pylori* på er at lave resistensbestemmelse, inden den primære behandling opstartes, eller i det mindste når den primære behandling svigter [22].

I mange lande består den primære behandling af en kombination af et PPI og to antibiotika. I nogle lande er trestofbehandling, der er baseret på et vismutpræparat og to antibiotika, den foretrukne primære behandling [19, 22]. Vismut er blevet afregistreret i blandt andet Danmark. Dette kan undre, idet trestofbehandling baseret på vismut og to antibiotika er ligeså effektiv som trestofbehandling, der er baseret på et PPI-præparat. Vismutpræparater har den fordel, at de er billige og i mindre grad medfører resistensudvikling hos *H. pylori* [19-22].



Resistensudvikling hos *H. pylori* har medført, at man er begyndt at forske i alternative behandlingsmuligheder. Man prøver at udvikle profylaktiske og terapeutiske vacciner. Hidtil har resultaterne fra en del dyreforsøg været lovende, men ingen humane forsøg med vacciner har endnu været succesfulde. Dette på trods af at flere antigener har været afprøvet i humane studier [34-38].

En anden fremtidig behandlingsmulighed kan være nonantibiotika, som har antibakteriel effekt over for *H. pylori*. Det kinesiske malariamiddel artesunate har vist sig at have en sådan effekt [39].

En anden mulighed er at undersøge naturens stoffer med antibakteriel effekt. Broccoli og hvidløg har allerede vist sig at have antibakteriel effekt på *H. pylori*, men også svampeekstrakter og peptider har vist sig at have antibakteriel effekt [40, 41].

*H. pylori* er blandt andet associeret til ventrikelcancer. Total eradikation af *H. pylori* har derfor indtil nu været målet for at kurere patienterne for mavesår. Resultaterne fra studier viser, at personer, der er inficerede med *H. pylori*, har en signifikant lavere risiko for udvikling af fødevarerallergi [42]. Det kunne derfor tænkes, at den fremtidige behandling af *H. pylori*-infektion vil bestå i supprimering og ikke eradikering.

Vi kan konkludere, at behandling af *H. pylori*-associerede lidelser udgør en stor udfordring pga. den stigende resistens og behandlingssvigt. I Danmark mangler der opdaterede data vedrørende prævalensen af *H. pylori*-resistens – især vedrørende det lokale resistensmønster, som kan forårsage øget behandlingssvigt. Et nationalt overvågningssystem kunne være et effektivt middel til at dæmme op for den stigende resistens og behandlingssvigt.

**KORRESPONDANCE:** Jalal Alimoradi, Neurokirurgisk Afdeling, Glostrup Hospital, 2600 Glostrup. E-mail: Dalaho112@hotmail.com

**ANTAGET:** 17. april 2009

**FØRST PÅ NETTET:** 30. november 2009

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

Artiklen bygger på en større litteraturregennemgang, og en komplet referenceliste kan rekvireres hos forfatterne.

#### LITTERATUR

- Versalovic J. Helicobacter pylori - Pathology and diagnostic strategies. Am J Clin Pathol 2003;119:403-12.
- Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002;347:1175-86.
- Andersen LP, Kiilerick S, Pedersen G et al. An analysis of seven different methods to diagnose Helicobacter pylori infections. Scand J Gastroenterol 1998;33:24-30.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection - The Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:167-80.
- Gisbert JP, Pajares JM. Helicobacter pylori »rescue« therapy after failure of two eradication treatments. Helicobacter 2005;10:363-72.
- Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M et al. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in Helicobacter pylori. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20:820-3.
- Petersen AM, Gjode P, Vinge OD et al. Helicobacter pylori antimicrobial resistance and risk factors in Denmark 1998-2004: no need for concern? Helicobacter 2006;11:210-1.
- Megraud F. Resistance of Helicobacter pylori to antibiotics. Aliment Pharmacol Ther 1997;11 Suppl 1:43-53.
- Meyer JM, Silliman NP, Wang W et al. Risk factors for Helicobacter pylori resistance in the United States. Ann Intern Med 2002;136:13-24.
- Mendonca S, Eccissato CC, Sartori MS et al. Prevalence of Helicobacter pylori resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline, and furazolidone in Brazil. Gastroenterol 2000;118:A1274.
- Frenck RW, Clemens J. Helicobacter in the developing world. Micr Infect 2003;5:705-13.
- Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clin Microbiol Rev 2006;19:449-90.
- Debetsossekopp YJ, Namavar F, Maclaren DM. Effect of an Acidic Environment on the Susceptibility of Helicobacter Pylori to Trospectomycin and Other Antimicrobial Agents. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:353-5.
- Andersen LP, Colding H, Kristiansen JE. Potentiation of the action of metronidazole on Helicobacter pylori by omeprazole and bismuth subcitrate. Int J Antimicrob Agents 2000;14:231-4.
- Chen M, Jensen B, Zhai L et al. Nizatidine and omeprazole enhance the effect of metronidazole on Helicobacter pylori in vitro. Int J Antimicrob Agents 2002;19:195-200.
- Graham DY, Hammoud F, El-Zimaity HMT et al. Meta-analysis: proton pump inhibitor or H-2-receptor antagonist for Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1229-36.
- Lambert JR, Midolo P. The actions of bismuth in the treatment of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:27-33.
- Hojo M, Miwa H, Nagahara A et al. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for Helicobacter pylori infection. Scand J Gastroenterol 2001;36:690-700.
- Laheij RJF, van Rossum LGM, Jansen JBMJ et al. Evaluation of treatment regimens to cure Helicobacter pylori infection - a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:857-64.
- Peterson WL, Ciociola AA, Sykes DL et al. Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin is effective for healing duodenal ulcers, eradicating H. pylori and reducing ulcer recurrence. Aliment Pharmacol Ther 1996;10:251-61.
- Sung JJ, Chan FK, Wu JC et al. One-week ranitidine bismuth citrate in combination with metronidazole, amoxicillin and clarithromycin in the treatment of Helicobacter pylori infection: the RBC-MACH study. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:1079-84.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the maastricht III consensus report. Gut 2007;56:772-81.
- Megraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. Gut 2004;53:1374-84.
- Eccissato C, Marchioretto MAM, Mendonca S et al. Increased primary resistance to recommended antibiotics negatively affects Helicobacter pylori eradication. Helicobacter 2002;7:53-9.
- van der Wouden EJ, Thijs JC, van Zwet AA et al. The influence of in vitro nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole-containing anti-Helicobacter pylori regimens: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 1999;94:1751-9.
- Houben MH, van de BD, Hensen EF et al. A systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy - the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:1047-55.
- Goodwin A, Kersulyte D, Sisson G et al. Metronidazole resistance in Helicobacter pylori is due to null mutations in a gene (rdxA) that encodes an oxygen-insensitive NADPH nitroreductase. Mol Microbiol 1998;28:383-93.
- Versalovic J, Shortridge D, Kibler K et al. Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in Helicobacter pylori. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:477-80.
- Stone GG, Shortridge D, Versalovic J et al. A PCR-oligonucleotide ligation assay to determine the prevalence of 23S rRNA gene mutations in clarithromycin-resistant Helicobacter pylori. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:712-4.
- Dore MP, Graham DY, Sepulveda AR. Different penicillin-binding protein profiles in amoxicillin-resistant Helicobacter pylori. Helicobacter 1999;4:154-61.
- Okamoto T, Yoshiyama H, Nakazawa T et al. A change in PBP1 is involved in amoxicillin resistance of clinical isolates of Helicobacter pylori. J Antimicrob Chemother 2002;50:849-56.
- Gerrits MM, de Zoete MR, Arents NL et al. 16S rRNA mutation-mediated tetracycline resistance in Helicobacter pylori. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2996-3000.
- Moore RA, Beckthold B, Wong S et al. Nucleotide-sequence of the gyrA gene and characterization of ciprofloxacin-resistant mutants of Helicobacter-Pylori. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:107-11.
- Michetti P, Kreiss C, Kotloff KL et al. Oral immunization with urease and Escherichia coli heat-labile enterotoxin is safe and immunogenic in Helicobacter pylori-infected adults. Gastroenterology 1999;116:804-12.
- Sougioultzis S, Lee CK, Alshahi M et al. Safety and efficacy of E. coli enterotoxin adjuvant for urease-based rectal immunization against Helicobacter pylori. Vaccine 2002;21:194-201.
- Kotloff KL, Szein MB, Wasserman SS et al. Safety and immunogenicity of oral inactivated whole-cell Helicobacter pylori vaccine with adjuvant among volunteers with or without subclinical infection. Infect Immun 2001;69:3581-90.
- Metzger WG, Mansouri E, Kronawitter M et al. Impact of vector-priming on the immunogenicity of a live recombinant Salmonella enterica serovar typhi Ty21a vaccine expressing urease A and B from Helicobacter pylori in human volunteers. Vaccine 2004;22:2273-7.
- Ruggiero P, Peppoloni S, Rappuoli R et al. The quest for a vaccine against Heli-

cobacter pylori: how to move from mouse to man? *Microb Infect* 2003;5:749-56.

39. Rasmussen L, Christensen M, Chen M et al. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to sucralfate, ibuprofen, and artesunate. *Helicobacter* 2007;12:410.

40. Fahey JW, Haristoy X, Dolan PM et al. Sulforaphane inhibits extracellular, intracellular, and antibiotic-resistant strains of *Helicobacter pylori* and prevents benzo[a]pyrene-induced stomach tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:7610-5.

# Fibroblast growth factor 23 – et fosfatregulerende hormon

Reservelæge Signe Sparre Beck-Nielsen, overlæge Susanne Møller Pedersen, professor Moustapha Kassem & professor Lars Melholt Rasmussen

## RESUME

*Fibroblast growth factor* 23 (FGF23) er et nyligt identificeret fosfatonin. FGF23's fysiologiske hovedfunktion er at opretholde normalt serumfosfat og at virke som et D-vitaminmodregulatorisk hormon. Sygdomme, der er koblet til forhøjet serum FGF23, er hypofosfatæmisk rakitis, fibrøs dysplasi og tumorinduceret osteomalaci. Hyperfosfatæmisk familiær tumoral calcinosis er derimod associeret med forhøjet nedbrydning af FGF23. Måling af FGF23 er et differentialdiagnostisk redskab ved udredning af tilstande med længerevarende hypofosfatæmi.

Det har været kendt i årtier, at koncentrationen af en række af blodets vigtigste elektrolytter reguleres af hormoner. Calciumhomeostasens endokrinologiske styring blev klarlagt i starten af sidste århundrede og kulminerede med isolering af parathyreoideahormon (PTH) i midten af 1920'erne [1, 2]. Først for nyligt er man imidlertid blevet klar over, at også fosfathomeostasens synes at være under hormonel kontrol. Flere peptider (fosfatoniner) spiller en rolle, hvoraf det vigtigste er *fibroblast growth factor* 23 (FGF23), der blev identificeret i år 2000 [3]. Dette peptid stimulerer udskillelsen af fosfat i nyrerne og hæmmer dannelsen af den aktive form af D-vitamin. Ændringer i koncentrationen af FGF23 i blodet har vist sig at spille en væsentlig rolle ved sjældne sygdomme i fosfathomeostasen. En række omstændigheder i relation til fosfatmetabolismen kunne tyde på, at FGF23 muligvis også spiller en vigtig rolle ved mere almindelige tilstande, såsom osteoporose, åreforkalkning og aldring.

## MATERIALE OG METODER

Litteraturgennemgangen er baseret på søgning i Pub-Med med anvendelse af søgestrengen: *FGF23 OR FGF-23 OR fibroblast growth factor 23*. Der benyttes

også litteratur, der er fundet ud fra referencelister blandt de angivne referencer.

## FOSFAT

Fosfat er af vital betydning for en lang række metaboliske processer. Ekstracellulært spiller fosfationen en rolle både som buffer og som bestanddel i hydroxyapatit. Intracellulært har fosfat en vigtig rolle i energibalancen ved adenosintrifosfatdannelse samt for transport i metaboliske *pathways* gennem fosforylering af metaboliske substanser. Desuden er fosfat nødvendig for intracellulær signallerende, idet fosforylering af en række signalproteiner spiller en afgørende rolle for disse molekylers aktivitet.

## FYSIOLOGISKE FORHOLD

### FGF23's molekylærbiologi

FGF23-genet koder for FGF23-proteinet, som består af 251 aminosyrer [3]. FGF23 er opbygget af et formodet signalpeptid (1-24 aminosyrer), der fraspaltes, en N-terminal region (25-179 aminosyrer), der i varierende grad er homolog til andre kendte FGF-proteiner, og en C-terminal region (190-251 aminosyrer), der er specifik for FGF23. Det N-terminale fragment indeholder det FGF-receptorbindende domæne, mens det C-terminale fragment synes at være nødvendigt for interaktionen med Klotho, der virker som kofaktor i interaktionen mellem FGF23 og FGF-receptoren (FGFR) [4].

FGF23 spaltes proteolytisk af en furintypeproteprotein-konvertase mellem arginin179 og serin180 i et N-terminalt og et C-terminalt fragment. Den nøjagtige funktion af disse fragmenter er ikke klarlagt. Humane og dyreeksperimentelle studier har vist, at FGF23 hovedsageligt produceres i osteocytter i knogler, men også i mange andre væv som f.eks.

## OVERSIGTSARTIKEL

H.C. Andersen  
Børnehospital,  
Afdeling for Biokemi,  
Farmakologi og Genetik  
og Endokrinologisk  
Afdeling, Odense  
Universitetshospital