

Eradikationsbehandling for ulcussygdom hos *Helicobacter pylori*-positive patienter

Klinisk assistent Bo Søndergaard & overlæge Peter Bytzer

Amtssygehuset i Glostrup,
Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling M1

For godt 20 år siden publicerede *Marshall et al* deres banebrydende arbejder om bakterien *Helicobacter pylori* (hp) [1] og hermed indledtes et paradigmeskift i forståelsen og behandlingen af ulcussygdom. Hvor den medicinske og kirurgiske behandling tidligere rettedes mod ventriklens syreproduktion, kunne det nu vises, at en kortvarig antibiotisk behandling rettet mod den kroniske bakterielle infektion i ventrikelmucosa helt ændrede ulcussygdommens naturhistorie.

De to hovedårsager til ulcussygdom er hp-infektion og indtagelse af ulcerogen medicin. I de senere år har den relative betydning af hp-infektion for ulcussygdom været faldende. For 20 år siden var mere end 95% af alle patienter med duodenalsår hp-inficerede; i dag er det næppe mere end 80% [2].

I de vestlige lande er cirka 20% af befolkningen under 40 år og cirka 50% af de ældre (+60-årige) smittet [1, 3]. I en nyere dansk befolkningsundersøgelse var prævalensen af hp-infektion 17,5% hos personer over 18 år [4]. Den faldende udbredelse af infektionen vil medføre, at den diagnostiske og terapeutiske strategi ved mistanke om ulcussygdom i fremtiden vil ændres [5].

Formålet med denne artikel var at give en status om den nuværende viden om effekten af hp-eradikation på ulcussygdom baseret på den sidst udarbejdede Cochrane-oversigt [6] om emnet.

Resultater af Cochrane-metaanalysen

Analysen omfatter heling, recidiv, symptomlindring og bivirkningsprofil af eradikationsbehandling hos *helicobacter*-inficerede ulcuspatienter.

Ulcusheling

Effekten af eradikationsbehandling efterfulgt af behandling med syrehæmmende medicin er sammenlignet med behandling med syrehæmmende medicin alene på opheling af duodenalsår i 34 undersøgelser med sammenlagt 3.910 patienter. Efter en behandlingsvarighed på 1-4 måneder var henholdsvis 17% og 19% af sårene ikke helet. Der var en lille, men statistisk signifikant, gavnlig effekt af kombinationen eradikationsbehandling og syrehæmmende medicin, idet den relative risiko (RR) for manglende heling var 0,66 (95% konfidensinterval (CI) 0,58-0,76). I analysen fandt man, at 14 patienter skulle

behandles for at sikre heling af et sår (*number needed to treat* (NNT) = 14).

Kun i to undersøgelser (207 patienter) har man vurderet effekten af eradikationsbehandling sammenlignet med ingen behandling på helingen af duodenalsår. I behandlingsgruppen var der manglende heling hos 24% efter 2-3 måneder, mens der i gruppen, der ikke modtog behandling (naturhistoriegruppen), var manglende heling hos 58,5%. Der var en statistisk signifikant effekt af eradikationsbehandling (RR 0,37; 95% CI 0,26-0,53).

I 13 undersøgelser (1.469 patienter) har man vurderet heling efter eradikationsbehandling og fortsat behandling med syrehæmmende medicin sammenlignet med behandling med syrehæmmende medicin alene hos patienter med ventrikulucus. Behandlingsvarigheden var på 1-3 måneder. Hos 22% af de patienter, der gennemgik eradikationsbehandling, var der manglende heling, mens dette var tilfældet hos 13,5% af de patienter, der blev behandlet alene med syrehæmmende medicin. Denne forskel var ikke statistisk signifikant (RR 1,32; 95% CI 0,92-1,9).

Forebyggelse af ulcusrecidiv

I fire undersøgelser (319 patienter) har man sammenlignet den recidivprofylaktiske effekt af eradikationsbehandling med langtidssyre hæmmende behandling ved duodenalsårssygdom. Inden for en observationsperiode på fra seks måneder til to år fandt man recidiv hos 12% af de eradikationsbehandlede patienter, mens 16% af patienterne i syrehæmmende behandling havde recidiv (RR 0,73; 95% CI 0,42-1,25).

I 27 undersøgelser (2.509 patienter) har man sammenlignet eradikationsbehandling med ingen behandling, hvad angår recidiv af ulcus duodeni hos patienter, hvor ulcus primært er helet. Observationsperioden var fra to måneder til fem år. Kun 14% af de eradikationsbehandlede patienter fik recidiv mod 64% af patienterne i gruppen, der ikke fik behandling (RR 0,20; 95% CI 0,15-0,26).

Den recidivprofylaktiske effekt af eradikationsbehandling er ligeledes undersøgt ved ventrikulucus og fundet at være statistisk signifikant bedre end ingen behandling (RR 0,28; 95% CI 0,18-0,43).

Symptomer

I to undersøgelser (180 patienter) har man vurderet effekten på patienternes symptomer af kombinationen eradikationsbehandling og fortsat syrehæmmende behandling sammenlignet med behandling med syrehæmmende medicin alene. Efter 4-6 ugers behandling var 49% af de patienter, der blev

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

behandlet med eradikation og ulcusmedicin, symptomfrie mod 32% i gruppen, der alene fik syrehæmmende medicin. Denne forskel er ikke statistisk signifikant (RR 0,86; CI 95% 0,42-1,74).

I to andre undersøgelser (188 patienter) blev effekten på symptomer undersøgt efter fire uger hos patienter, der gennemgik eradikationsbehandling, og sammenlignet med symptomerne hos patienter, der ikke fik nogen behandling. 21% af de patienter, der gennemgik eradikationsbehandling, var symptomfrie sammenlignet med 42% af de patienter, der ikke modtog behandling. Der var ingen statistisk signifikant forskel på de to behandlinger (RR 1,27; CI 95% 0,83-1,93).

Bivirkninger

I fyre undersøgelser (5.396 patienter), hvori eradikationsbehandling indgik, har man rapporteret om bivirkninger. Der fandtes bivirkninger hos 21% af de patienter, der fik eradikationsbehandling, mens der i kontrolgruppen (hyppigst

behandlet med syrepumpehæmmer eller H₂-blokker) fandtes bivirkninger hos 7% (RR 2,31; CI 95% 1,75-3,07). *Number needed to harm* var 11 (CI 95% 8-17), med andre ord skal 11 patienter gennemgå eradikationsbehandling for at fremkalde en bivirkning hos en patient mere end ved den behandling, der sammenlignes med.

De bivirkninger, der optrådte signifikant hyppigere hos gruppen af patienter i eradikationsbehandling end hos kontrolgruppen, var diaré, kvalme og opkastning, epigastriske smerter og smagsforstyrrelser. Derimod forekom hududslæt, hovedpine og stomatitis ikke hyppigere i eradikationsgruppen.

Diskussion

I mange undersøgelser redegøres der ikke for randomiseringsprocedurer eller blindingsmetoder, eller de er behæftede med andre metodologiske svagheder. Samlet set fandtes en eradikationsrate på 68%, hvilket er lavere end forventet. Dette skyl-

Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients

Ford A, Delaney B, Forman D et al

This review should be cited as: Ford A, Delaney B, Forman D et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

A substantive amendment to this systematic review was last made on 14 June 2003. Cochrane reviews are regularly checked and updated if necessary.

Background: Peptic ulcer disease is the cause for dyspepsia in about 10% of patients. 95% of duodenal and 70% of gastric ulcers are associated with *Helicobacter pylori*. Eradication of *H. pylori* reduces the relapse rate of ulcers but the magnitude of this effect is uncertain.

Objectives: The primary outcomes were the proportion of peptic ulcers healed initially and proportion of patients free from relapse following successful healing. Eradication therapy was compared to placebo or pharmacological therapies in *H. pylori* positive patients. Secondary aims included symptom relief and adverse effects.

Search strategy: A search was undertaken according to the Cochrane Upper Gastrointestinal and Pancreatic Diseases Review Group module using CCTR, MEDLINE, EMBASE and CINAHL databases. Experts in the field and pharmaceutical companies were contacted. Abstract books between 1994 and 2003 were hand-searched.

Selection criteria: Randomised controlled trials of short and long-term treatment of peptic ulcer disease in *H. pylori* positive adults were analysed. Patients received at least one week of *H. pylori* eradication compared with ulcer healing drug, placebo or not treatment. Trials were included if they reported assessment from two weeks onwards.

Data collection and analysis: Data were collected on ulcer healing, recurrence, relief of symptoms and adverse effects.

Main results: 60 trials were eligible. Data extraction was not possible in seven trials, and 53 trials were included. In duodenal ulcer healing, eradication therapy was superior to ulcer healing drug (UHD) (34 trials, 3910 patients, relative risk [RR] of ulcer persisting = 0.66; 95% confidence interval [CI] = 0.58, 0.76) and no treatment (two trials, 207 patients, RR = 0.37; 95% CI 0.26, 0.53). In gastric ulcer healing, no significant differences were detected between eradication therapy and UHD (13 trials, 1469 patients, RR = 1.32; 95% CI = 0.92, 1.90). In preventing duodenal ulcer recurrence no significant differences were detected between eradication therapy and maintenance therapy with UHD (four trials, 319 patients, relative risk [RR] of ulcer recurring = 0.73; 95% CI = 0.42, 1.25), but eradication therapy was superior to no treatment (27 trials 2509 patients, RR = 0.20; 95% CI = 0.15, 0.26). In preventing gastric ulcer recurrence, eradication therapy was superior to no treatment (ten trials, 1029 patients, RR = 0.28; 95% CI 0.18, 0.43).

Reviewers' conclusions: A one to two weeks course of *H. pylori* eradication therapy is an effective treatment for *H. pylori* positive peptic ulcer disease.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

des formentlig, at man i de tidlige undersøgelser benyttede ineffektive eradikationsregimener, og eradikationsraterne er da også meget varierende, spændende fra kun 20-50% i ældre publikationer og op til 80-90% i de forsøg, hvor trestofskur med syrepumpehæmmer og to antibiotika har været benyttet. I analysen er resultaterne opgjort efter *intention-to-treat*-princippet, hvor alle patienter, der er droppet ud af forsøgene, er blevet betragtet som havende svigt af behandlingen. Resultaterne vedrørende effekten af eradikationsbehandling på ulcusheling og recidivrater må derfor forventes at være estimeret for lavt.

I de undersøgelser, hvori man beskriver effekten af eradikationsbehandling på symptomer, er opfølgingsvarigheden relativ kort, idet ingen undersøgelser har en opfølgningstid på mere end seks uger.

I de seneste europæiske retningslinjer for behandling og udredning af hp-infektion anbefales det, at patienter med både aktuel og tidligere ulcussygdom undersøges og behandles for hp [7]. Resultaterne af den omtalte Cochrane-analyse støtter denne anbefaling.

Det må understreges, at anbefalingen kun gælder patienter med verificeret ulcussygdom. Hos patienter, der henvender sig i primærsektoren med dyspepsi, findes ulcussygdom hos højst 10-15% [8]. De hyppigst forekommende sygdomme hos disse patienter er gastroøsofageal reflux eller funktionel dyspepsi - for begge gælder det, at eradikationsbehandling ikke synes at bedre patienternes symptomer. Hos helicobacter-inficerede ulcuspatienter, der bruger ulcerogen medicin, er det mest rationelle at eliminere begge risikofaktorer. Hos de inficerede ulcuspatienter, hvor fortsat behandling med ulcerogen medicin er nødvendig, og hvor langtidsbehandling med syrepumpehæmmere derfor kunne være indiceret, er det kontroversielt om eradikationsbehandling alene yder tilstrækkelig beskyttelse mod recidiv [9].

Konklusion

Metaanalysen viser, at resultaterne af eradikationsbehandling hos helicobacterinficerede patienter med ulcussygdom er klart bedre end ingen behandling, hvad angår risiko for ulcusrecidiv i både duodenum og ventrikel. Som recidivprofylakse efter initial opheling af ulcus er eradikationsbehandling ligeværdig med langtidsbehandling med syrehæmmende medicin. Ved heling af duodenalsår er kombinationen af eradikationsbehandling og syrehæmmende medicin mere effektiv end behandling med syrehæmmer alene, mens der ikke er nogen forskel på effekten af disse to behandlingsregimener ved ventrikelsår. Der mangler undersøgelser, hvori man belyser langtidseffekten på patienternes symptomer.

Korrespondence: Peter Bytzer, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling M1, Amtssygehuset i Glostrup, DK-2600 Glostrup.
E-mail: petby01@glostruphosp.kbhamt.dk

Antaget: 22. juni 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-5.
2. McColl KE. Helicobacter pylori negative ulcer disease. *Dig Liver Dis* 2000;32:125-7.
3. O'Connor H, Sebastian S. The burden of Helicobacter pylori infection in Europe. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(suppl 3):38-44.
4. Wildner-Christensen M, Møller HJ, Schaffalitzky de Muckadell OB. Rates of dyspepsia one year after Helicobacter pylori screening and eradication in a Danish population. *Gastroenterology* 2003;125:372-9.
5. Rothenbacher D, Brenner H. Burden of Helicobacter pylori and H. pylori-related diseases in developed countries: recent developments and future implications. *Microbes Infect* 2003;5:693-703.
6. Ford A, Delaney B, Forman D et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Oxford: Update Software.
7. 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.
8. Danish Dyspepsia Study Group. Value of the unaided clinical diagnosis in dyspeptic patients in primary care. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1417-21.
9. Hunt RH, Bazzoli F. Should NSAID/low-dose aspirin takers be tested routinely for H. pylori infection and treated if positive? Implications for primary risk of ulcer and ulcer relapse after initial healing. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(suppl 1):9-16.