

# Eradikation af *Helicobacter pylori* og forbrug af syrenedsættende medicin – et populationsbaseret studie

Klinisk assistent Annmarie Touborg Lassen,  
overlæge Jesper Hallas &  
professor Ove B. Schaffalitzky de Muckadell

Odense Universitetshospital, Medicinsk Gastroenterologisk  
Afdeling S og Medicinsk Afdeling C

## Resumé

**Introduktion:** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) er en vigtig risikofaktor for peptisk ulcus. Hvis *H. pylori* bliver eradikeret, er ulcussygdommen helbredt, og profylaktisk behandling med syrenedsættende medicin kan ophøre.

**Materiale og metoder:** Der blev udført et populationsbaseret kohortestudie i Fyns Amt i perioden 1991-1997. Vi fik oplysninger om brug af syrehæmmende medicin (H<sub>2</sub>-blokker og protonpump hæmmere) og *H. pylori*-eradikationskure fra Odense Pharmakoepidemiologiske Database og om gastrokopiverificerede ulcusdiagnoser fra Fyns Amts Patientregistreringssystem.

**Resultater:** I alt 1.024 patienter med kendt ukompliceret ulcussygdom indløste deres første recept på *H. pylori*-eradikationsbehandling i perioden fra den 1. januar 1992 til den 31. december 1996. Gennemsnitsalderen var 57 år (standard deviation (SD) 18), 59% var mænd. Medianfollowuptid var 5,5 år før og 2,2 år efter den indløste recept. Et år efter *H. pylori*-eradikationsbehandling var 430 ud af 1.024 (42%) af patienterne i langtidsbehandling med syrehæmmende medicin. Blandt de 453 patienter, som havde været i langtidsbehandling med syrehæmmende medicin det sidste år før *H. pylori* eradikationsbehandlingen, faldt forbruget af syrehæmmende medicin med 24% efter *H. pylori*-eradikationsbehandlingen fra 119 til 91 definerede døgndoser (DDD) pr. patient pr. år (difference -28, 95% konfidensinterval (CI) -8 til -49; p = 0,008). Til gengæld steg forbruget fra 15 til 41 DDD pr. patient pr. år (difference 26 DDD, 95% CI 16 til 35; p < 0,001) blandt de 571 patienter, der ikke havde været i forudgående langtidsbehandling.

**Diskussion:** Mange ulcuspatienter fortsætter med at anvende syrehæmmende medicin efter *H. pylori*-eradikationsbehandling.

Forbruget af syrehæmmende medicin – specielt protonpump hæmmere – er hastigt stigende [1, 2]. En del af medicinen anvendes profylaktisk hos patienter med tidligere konstateret ulcussygdom [1].

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) er en vigtig risikofaktor for peptisk ulcus, og det er muligt at kurere ulcussygdommen permanent ved eradikation af *H. pylori* [3]. Man har anbefalet, at patienter i langtidsbehandling med syrehæmmende medicin

identificeres, hvorefter *H. pylori*-positive ulcuspatienter behandles med en *H. pylori*-eradikationskur [4, 5]. Hermed kureres ulcussygdommen, og det har været forventet, at en sådan strategi vil reducere forbruget af syrehæmmende medicin [4, 5].

Formålet med dette studie er at beskrive langtidseffekten af *H. pylori*-eradikationsbehandling på forbruget af syrehæmmende medicin hos patienter med kendt ulcussygdom.

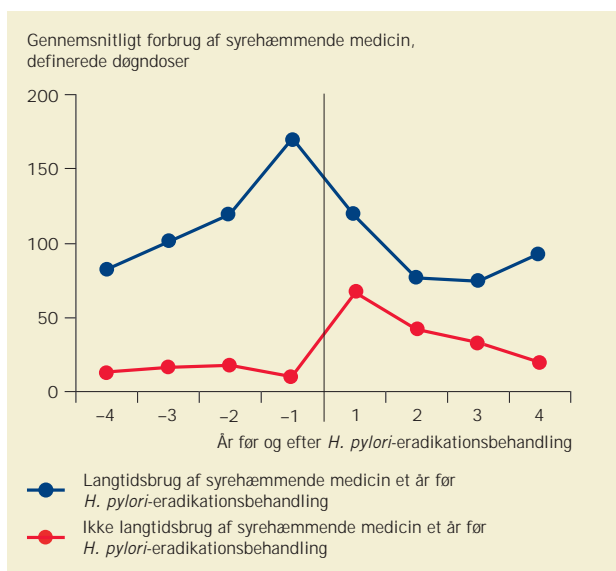
## Materiale og metoder

Vi inkluderede alle patienter i Fyns Amt (befolkning i 1994: 466.957), der indløste deres første recept på *H. pylori*-eradikationsbehandling i perioden fra den 1. januar 1992 til den 31. december 1996, og som havde gastrokopiverificeret ukompliceret peptisk ulcus forud for eller på dagen for den indløste recept.

Vi hentede oplysninger vedrørende gastrokopier og ulcusdiagnoser (fra den 1. januar 1974) fra Fyns Amts Patient Registrerings System og oplysninger om indløste recepter på syrehæmmende medicin (H<sub>2</sub>-receptorantagonister og protonpump hæmmere), nonsteroid antiinflammatorisk medicin (NSAID), acetylsalicylsyre (ASA) og *H. pylori*-eradikationskure (fra den 1. januar 1991 til den 31. december 1997) fra Odense Universitets Pharmakoepidemiologiske Database (OPED) [6].

Vi definerede *H. pylori*-eradikationskure ved bestemte kombinationer af et syrehæmmende lægemiddel og mindst to relevante antibiotika, der blev indløst på den samme dag af den samme person. De anvendte kombinationer var H<sub>2</sub>-receptor-antagonister (ATC-kode A02BA), PPI (A02BC) eller bismuth (A02BX05) kombineret med to eller flere af de følgende antibiotika: amoxicillin (J01CA04), tetracyclin (J01AA), metronidazol (P01AB01), tinidazol (P01AB02) eller claritromycin (J01FA09). Ranitidinbismutsubcitrat (A02BA07) i kombination med et af ovenstående antibiotika blev ligeledes defineret som *H. pylori*-eradikationsbehandling.

Alle recepter på syrehæmmende lægemidler (H<sub>2</sub>-receptor-antagonister: A02BA eller protonpump hæmmere: A02BC) og på ASA (B01AC06 eller N02BA) og NSAID (M01A) blev registreret. Medicinforbruget blev angivet med definerede døgndoser (DDD) [7]. DDD fastslås en gang årligt af et ekspertpanel i WHO som den typiske vedligeholdelsesdosis for et lægemiddel, når det bruges til en voksen. Den mængde syrehæmmende lægemiddel, som indgik i *H. pylori*-eradikationskuren og i standardulcusbehandling, blev ikke medregnet i opgørelsen af forbruget af syrehæmmende medicin.



Figur 1. Gennemsnitligt forbrug af syrehæmmende medicin før og efter *H. pylori*-eradikationsbehandling (vertikal linje) hos patienter med ukompliceret ulcus-sygdom.

Studiet er udført efter tilladelse fra Datatilsynet. Analyserne blev udført med Stata 7.0.

### Analysér og statistik

Vi definerede langtidsbehandling med syrehæmmende medicin som indløsning af recepter på 56 DDD eller mere (det vil sige standardbehandling i 2 mdr. eller mere) inden for 365 dage.

Patienter, der havde været i langtidsbehandling i året før, og patienter, der havde været i langtidsbehandling i året efter *H. pylori*-eradikationsbehandling, blev identificeret. Risiko for langtidsbehandling i året efter *H. pylori*-eradikationsbehandling blev vurderet med multivariat logistisk regression med prædefinerede uafhængige variable (køn, alder over/under 60 år, langtidssyrehæmmende behandling i året før *H. pylori*-eradikationskur, indløst recept på ASA/NSAID i året efter *H. pylori*-eradikationskur, ulcustype, diagnosticeret øsofagit og kalenderår).

Forbruget af syrehæmmende medicin et år (0-365 dage), to år (366-730 dage), tre år (731-1.095 dage) og fire år (1.096-1.460 dage) før og efter *H. pylori*-eradikationsbehandlingen blev opgjort og præsenteret som gennemsnit pr. patient pr. år. Samlet gennemsnit blev beregnet ved *cluster*-analyse.

### Resultater

I alt 2.099 personer blev behandlet med en *H. pylori*-eradikationskur i Fyns Amt i perioden fra den 1. januar 1992 til den 31. december 1996, af hvilke 1.024 havde gastroscopiverificeret ukompliceret ulcus. I alt 709 patienter havde duodenalulcus, og 470 havde ventrikelulcus. I alt 155 patienter havde både duodenal- og ventrikelulcus og blev inkluderet i analysen som duodenalulcuspatienter. Blandt de 1.024 inkluderede

patienter var gennemsnitsalderen 57 år (standarddeviation (SD) 18, spændvidde 14-96 år), og 59% var mænd. Followup-perioden var median 5,5 år før og 2,2 år efter den dato, hvor *H. pylori*-eradikationskuren blev indløst.

Et år efter *H. pylori*-eradikationsbehandling var 430 patienter (42%) i langtidsbehandling med syrehæmmende medicin. Langtidsbrug af syrehæmmende medicin var relateret til langtidsbrug af syrehæmmende medicin før *H. pylori*-eradikationsbehandling (odds-ratio (OR) 2,1; 95% konfidensinterval (CI) 1,6-2,8), gastroscopiverificeret øsofagit (OR 3,1; 95% CI 2,0-4,7), alder over 60 år (OR 1,8; 95% CI 1,4-2,4) og til stigende kalenderår (OR 1,2; 95% CI 1,1-1,4), men var ikke relateret til, om patienten havde duodenal- eller ventrikelulcus (OR 1,1; 95% CI 0,8-1,5) eller havde brugt acetylsalicylsyre eller NSAID (OR 0,7; 95% CI 0,5-1,1).

Blandt de 453 patienter, der havde været i langtidsbehandling med syrehæmmende medicin det sidste år før *H. pylori*-eradikationsbehandlingen, faldt det gennemsnitlige forbrug af syrehæmmende medicin efter *H. pylori*-eradikationsbehandling med 24% fra gennemsnitlig 119 DDD til 91 DDD (difference -28 DDD, 95% CI -8 til -49 DDD;  $p = 0,008$ , *cluster*-analyse) (Figur 1). Til gengæld steg det gennemsnitlige forbrug af syrehæmmende medicin efter *H. pylori*-eradikationsbehandling fra 15 DDD til 41 DDD (difference 26 DDD, 95% CI 16 DDD til 35 DDD,  $p < 0,001$ ) blandt de 571 patienter, der ikke var i langtidsbehandling med syrehæmmende medicin det sidste år før *H. pylori*-eradikationskuren.

### Diskussion

Mange ulcuspatienter fortsatte på trods af *H. pylori*-eradikationsbehandling med at bruge syrehæmmende medicin. Forbruget af syrehæmmende medicin faldt med 24% efter *H. pylori*-eradikationsbehandling blandt de ulcuspatienter, der var i langtidsbehandling med syrehæmmende medicin i året op til *H. pylori*-eradikationsbehandlingen, men steg hos de ulcuspatienter, der ikke var i forudgående langtidsbehandling.

Årsagen til fortsat syrehæmmende behandling er ukendt, men en sandsynlig forklaring er dyspepsi eller refluxgener på trods af helbredt ulcussygdom. I randomiserede undersøgelser af ulcuspatienter har man vist, at 20-45% har dyspepsi efter *H. pylori*-eradikationsbehandling, på trods af at ulcussygdommen ikke recidiverer [3, 8, 9]. Der har tidligere været rejst mistanke om, at *H. pylori*-eradikationsbehandling kunne øge risikoen for refluxsygdom [10]. I senere undersøgelser har man afkræftet dette, men vist, at en del ulcuspatienter har refluxgener samtidig med ulcusgenerne [8, 9, 11]. *McColl* fandt - i lighed med fundene i dette studie - at brug af syrehæmmende medicin efter *H. pylori*-eradikationskur var stærkt relateret til kendt øsofagit [8].

Studiets styrke ligger i, at det dækker alle recepter indløst på *H. pylori*-eradikationsbehandling hos patienter med ukompliceret ulcus i Fyns Amt gennem en femårsperiode. Det giver

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

mulighed for at beskrive behandlingseffekten på populationsniveau under dagligdagens arbejdsvilkår. Ulempen er, at vi ikke kender patienternes *H. pylori*-status. I andre studier har man vist, at 87% af patienterne med ukompliceret duodenalulcus i vores område er inficerede med *H. pylori* [9], mens færre patienter med ventrikelulcus er inficerede. Patienter med ventrikelulcus testes normalt for, om de er smittet med *H. pylori*, før de sættes i behandling, men vi kender ikke omfanget af test før behandling. Effektiviteten af den type *H. pylori*-kure, vi identificerede, er i randomiserede studier vist at være på 86-87% [9, 12].

I flere åbne studier har man vurderet strategier, hvor patienter i langtidsbehandling med syrehæmmende medicin identificeres, testes og behandles mod *H. pylori*. Man har fundet, at 17-42% af patienterne i langtidsbehandling har dokumenteret ulcussygdom, at forbruget af syrehæmmende medicin kan reduceres blandt patienter med dokumenteret ulcus, men at reduktionen i et helhedsperspektiv er begrænset [13-17]. *Kearney* fandt – som i vores studie – at fortsat forbrug af syrehæmmende medicin var relateret til diagnosticeret øsofagitis, og fandt ligeledes, at forbruget af syrehæmmende medicin steg efter *H. pylori*-eradikationskur blandt ulcuspatienter, som ikke tidligere havde været i langtidsbehandling med syrehæmmende medicin [14].

I 1997 blev der i alt indløst recepter på 2,5 mio. DDD syrehæmmende medicin i Fyns Amt. 16% af denne medicin blev købt af personer, der havde kendt ulcussygdom og var i langtidsbehandling med syrehæmmende medicin, og som ikke havde indløst recept på *H. pylori*-eradikationskur. Hvis man i 1997 havde besluttet at indføre en systematisk opsporing og behandling af disse patienter, ville den forventede effekt være en 4% reduktion af totalforbruget af syrehæmmende medicin. De seneste år er forbruget af syrehæmmende medicin steget med over 10% pr. år [2].

*H. pylori*-positive ulcuspatienter skal behandles med en *H. pylori*-eradikationskur for at undgå recidiv, og for at mindske risikoen for kompliceret ulcus [4, 5], men muligheden for at påvirke forbruget af syrehæmmende medicin generelt ved at identificere og behandle *H. pylori*-positive ulcuspatienter er begrænset.

Korrespondance: *Annmarie Lassen*, Rødelågevej 55, DK-5220 Odense SØ.  
E-mail: annmarie.lassen@ouh.fyns-amt.dk

Antaget: 27. april 2004

Funding: National Research Agency, Denmark, and Institute of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark.

Competing interests: OBS de M has received research funding from AstraZeneca and from Nycomed who both produce proton pump inhibitors. OBS de M, JH, and AL have each received £ 500 for speaking at an AstraZeneca symposium. This article is based on a study first reported in the British Medical Journal 2003; 327:603.

## Litteratur

1. Bashford JN, Norwood J, Chapman SR. Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database. *BMJ* 1998;317:452-6.
2. Lægemedelstatistik 1998-2002 Danmark. København: Lægemedelstyrelsen, 2003.

3. Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ et al. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. *Lancet* 1994;343:258-60.
4. 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.
5. de Boer WA, Tytgat GN. Search and treat strategy to eliminate *Helicobacter pylori* associated ulcer disease. *Gut* 2001;48:567-70.
6. Gaist D, Sorensen HT, Hallas J. The Danish prescription registries. *Dan Med Bull* 1997;44:445-8.
7. Classification index including Defined Daily Doses (DDD) for plain substances. WHO collaborating center for drug statistical methodology 1995. Oslo: Nasjonalt Folkeinstitutt, Division for epidemiologi, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 1995.
8. McColl KE, Dickson A, El-Nujumi A et al. Symptomatic benefit 1-3 years after *H. pylori* eradication in ulcer patients: impact of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:101-5.
9. Bytzer P, Aalykke C, Rune S et al. Eradication of *Helicobacter pylori* compared with long term acid suppression in duodenal ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1023-32.
10. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997;112:1442-7.
11. Manes G, Mosca S, de Nucci C et al. High prevalence of reflux symptoms in duodenal ulcer patients who develop gastro-oesophageal reflux disease after curing *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2001;33:665-70.
12. Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P et al. *Helicobacter pylori* test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:455-60.
13. Allison JE, Hurley LB, Hiatt RA et al. A randomized controlled trial of test-and-treat strategy for *Helicobacter pylori*: clinical outcomes and health care costs in a managed care population receiving long-term acid suppression therapy for physician-diagnosed peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1165-71.
14. Kearney DJ, Liu CF, Crump C et al. The effect of a *Helicobacter pylori* treatment strategy on health care expenditures in patients with peptic ulcer disease and dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1952-62.
15. Forrest EH, MacKenzie JF, Stuart RC et al. *Helicobacter pylori* eradication for peptic ulceration: an observational study in a Scottish primary care setting. *Scott Med J* 2002;47:28-33.
16. Khan Z, Nair P, O'Shea C et al. Does *Helicobacter pylori* eradication reduce the long-term requirements for acid suppressants in patients with a history of peptic ulcer disease in general practice? Results from a four-year longitudinal study. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:144-7.
17. Verma S, Giaffer MH. *Helicobacter pylori* eradication ameliorates symptoms and improves quality of life in patients on long-term acid suppression. *Dig Dis Sci* 2002;47:1567-74.