
Helicobacter pylori – en askungesaga om en skrattretande idé som resulterar i ett Nobelpris

HILPI RAUTELIN OCH TIMO U. KOSUNEN

Nobelpriset i fysiologi eller medicin år 2005 gick till två australiska forskare, patologen J. Robin Warren och gastroenterologen Barry J. Marshall, för deras upptäckt av "bakterien *Helicobacter pylori* och dess roll vid gastrit och ulcussjukdom". De här forskarna hade målmedvetet kämpat mot gamla etablerade fakta, som att bakterier inte kunde överleva i magsäcken och att ulcussjukdom var ett kroniskt tillstånd där levnadsvanor spelade en avgörande roll. Tack vare Warrens och Marshalls banbrytande upptäckt vet vi nu att *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) överlever mycket väl i magsäcken, egentligen i decennier, och orsakar inflammation i magsäckens slemhinna (gastrit) och peptisk ulcussjukdom, alltså sår i tolvfingertarmen eller i magsäcken. Numera behöver ulcussjukdom inte vara ett kroniskt invalidiserande tillstånd med upprepade ulcusepisoder utan en *H. pylori*-infektion kan lätt elimineras med behandling bestående av antibiotika och protonpumpshämmare.

Inledning

Patologen Robin Warren hade helt ensam sedan slutet av 1970-talet iakttagit böjda bakterier i magsäckens slemhinna tills en ung kollega, blivande invärtesmedicinaren Barry Marshall kom och satte fart på forskningen. Efter många försök lyckades de år 1982 från ventrikelbiopsier odla fram en helt ny bakterieart, senare nämnd som *H. pylori*, i samband med gastrit och ulcus, och de förstod mycket

tidigt att de hade upptäckt orsaken till dessa sjukdomar (1,2). Tyvärr var det i början väldigt få kollegor som delade deras åsikt; dessa två banbrytare fick kämpa mot kraftigt motstånd speciellt hos klinikerna. Däremot fanns det bakteriologer som lättare kunde acceptera att en bakterieinfektion egentligen kunde orsaka ulcus. För att verkligen övertyga sina kollegor om betydelsen av *H. pylori*, svalde Barry Marshall själv bakterier och kunde påvisa att *H. pylori* orsakade gastrit i hans tidigare helt normala magslemhinna (3). Med tiden blev allt fler forskningsgrupper intresserade av *H. pylori*, och drygt 10 år efter upptäckten av *H. pylori* blev bakterien överallt godkänd som orsakare av ulcussjukdom. Den rekommenderade behandlingen av ulcussjukdom blev att eradikera *Helicobacter*-infektion (4). Samma år klassificerades *H. pylori* som en första klassens primär karcinogen vid ventrikelkarcinom (5).

Mera än 20 år efter upptäckten av *H. pylori* vet vi mycket om dess betydelse. I det följande kommer kliniskt viktiga frågor kring *H. pylori*-infektion kort att presenteras med vikt på finländska studier.

FÖRFATTARNA

Hilpi Rautelin är docent i medicinsk mikrobiologi och specialistläkare i klinisk mikrobiologi. Hon arbetar som klinisk lärare vid Haartman-institutet, vid Helsingfors universitet och som specialistläkare på HUSLAB.

Timo U. Kosunen är biträdande professor emeritus vid Haartman institutet, Helsingfors universitet.

Följd	Förekomst hos <i>H. pylori</i> +	Annat
Peptisk ulcussjukdom	ca 15–20 %	
Sår på tolvfingertarmen		ca 95 % <i>H. pylori</i> +
Magsår		ca 60–85 % <i>H. pylori</i> +
Atrofisk gastrit	ca 30–50 %	Ökad risk för magcancer
Magcancer	ca 1 %	ca 70 % med anknytning till <i>H. pylori</i>
MALT-lymfom	väldigt sällsynt	Botas ofta med eradikering av <i>H. pylori</i>

Tabell I. Följder av kronisk *H. pylori*-infektion

Gastrit och peptisk ulcussjukdom

H. pylori orsakar i magsäckens slemhinna kronisk inflammation som kvarstår hela livet eller åtminstone i decennier, om infektionen inte behandlas. *H. pylori*-relaterad magkatarr är ofta asymtomatisk, och endast 15–20 procent av de infekterade utvecklar allvarliga följder, så som tolvfingertarm- eller magsår under sin livstid (Tabell I). Tyvärr finns det inga markörer som skulle kunna identifiera personer med större risk för följsjukdomar. Även om alla symtomatiska *H. pylori*-infekterade individer inte blir fria från sina besvär, lönar sig behandlingen. Hos finländska patienter har man också kunnat påvisa att en del av patienter med dyspepsi blir bättre sedan *H. pylori*-infektionen eliminerats (6).

H. pylori är den viktigaste faktorn vid peptisk ulcussjukdom. När man utplånar *H. pylori*-infektionen, försvinner den kroniska inflammationen, och individen behöver inte längre uppleva upprepade ulcusepisoder som tidigare har varit typiska för detta kroniska tillstånd. En viss virulensmarkör, CagA, har påvisats förekomma oftare hos bakteriestammar odlade från ulcuspatienter än från individer med enbart gastrit (7). I Finland liksom i många andra länder utgör CagA-positiva stammar ändå majoriteten av alla stammar, och den här virulensmarkören kan alltså inte användas för att sälla fram individer med högre ulcusrisk (8). Individuell syraproduktion kan ändå påverka på vilket ställe såret förekommer; individer med mycket syra och huvudsakligen antrumgastrit brukar ha ulcus i tolvfingertarmen medan man vid låg syraproduktion oftast hittar såret i magsäcken (9). Finländska *H. pylori*-patienter har aktivt behandlats ända från början av 1990-talet,

och därför är det nuförtiden ganska sällan man påträffar en patient med ulcus och *H. pylori*-infektion (10).

Atrofisk gastrit

Under det långa sjukdomsförloppet utvecklas atrofisk gastrit hos en tredjedel eller hos t.o.m. hälften (Tabell I) av de *H. pylori*-infekterade (11). Vilka faktorer som bidrar till denna utveckling är inte känt. Atrofisk gastrit har för länge sedan konstaterats utgöra en stor risk för ventrikelkarcinom. När atrofin progredierar och det ursprungliga gastriska epitelet ersätts med intestinalt epitel (intestinal metaplasia) blir förhållandena sämre för *H. pylori*, som minskar i antal (12), vilket i sin tur är speciellt utmanande för de diagnostiska metoderna (13, 14). Tidigare trodde man, att atrofisk gastrit och intestinal metaplasia var irreversibla händelser. På sistone har man ändå kunnat påvisa att atrofin åtminstone hos några patienter kan bli lindrigare eller t.o.m. försvinna om *H. pylori*-infektionen eradikeras (15). I en studie från Colombia (16) minskade precancerösa förändringarna i magsäcken efter behandling av *H. pylori* desto mera ju längre individerna hade varit *H. pylori*-negativa. Forskarna sammanfattade att det fortfarande lönar sig att eradikera *H. pylori*-infektion hos individer som redan har utvecklat atrofi, intestinal metaplasia och dysplasi.

Gastriskt lymfom och magcancer

Normalt finns det inte lymfatisk vävnad i magslemhinnan, men i samband med *H. pylori*-infektion kan MALT-lymfom (mucosa associated lymphoid tissue) förekomma i säll-

	Primär diagnostik	Eradikeringsresultat
Invasiva metoder		
Odling	X	
Histopatologi	X	
Ureastest	X	
Icke-invasiva metoder		
Kvantitativ serologi*	X	4–6 månader efter behandling
Ureautandningstest	X	≥ 4 veckor efter behandling
Avföringsantigentest	X	≥ 4-6 veckor efter behandling

* Snabbtester rekommenderas inte. För att kontrollera eradikeringsresultat med serologi måste man också ha ett serumprov taget före behandlingen

Tabell II. Diagnostiken av *H. pylori*-infektion före och efter behandling

synta fall. Hos en stor del av sådana individer har behandling av *H. pylori*-infektion lett till komplett remission av sjukdomen (17).

Seroepidemiologiska studier visade i ett ganska tidigt skede att *H. pylori*-infekterade personer hade en betydligt högre risk för att utveckla magcancer. Den här risken är ännu högre hos individer med CagA-positiv infektion (18). Man har ungefärligen beräknat att risken för icke-kardia magcancer skulle vara sex gånger högre hos individer med *H. pylori* än hos sådana utan infektion (19). Nya studier med känsligare diagnostiska metoder visar ändå att risken förmodligen är betydligt högre (20).

En viktig fråga är förstås om man kunde förebygga cancerutveckling genom att behandla *H. pylori*-infektion. I en kinesisk studie visade det sig att magcancerrisken 7,5 år efter behandling av *H. pylori*-infektion hade minskat, men statistisk signifikans kunde uppnås enbart hos individer som i början av studien inte hade haft några precancerösa förändringar (atrofi, intestinal metaplasi, dysplasi) i magsäcken (21). Än så länge behövs det ändå fortsatt forskning inom området innan man vet när det är mest lönsamt och på vilket stadium det allra senast är möjligt att behandla *H. pylori*-infektion i syfte att hejda utvecklingen av cancer.

Diagnostik

Diagnostiken av *H. pylori*-infektion kan delas i invasiv och icke-invasiv diagnostik (Tabell II). Vid invasiv diagnostik behöver man biopsier från ventrikelslemhinnan tagna vid gastroskopi. Vid klinisk diagnostik kan biop-

sier användas för snabbtest av ureas (genast i samband med gastroskopin) eller skickas vidare för histopatologisk undersökning och bakterieodling med resistensbestämning. Invasiv diagnostik är alltid indicerad när patienten blir gastroskoperad och kan också vara till nytta när möjlig resistensutveckling skall påvisas. Med hjälp av invasiva diagnostiska metoder kan det ändå vara svårt att hitta ett minskat antal bakterier; en situation som förekommer i samband med atrofisk gastrit eller snart efter misslyckad eradikering.

Icke-invasiv diagnostik består närmast av påvisning av antikroppar i serumprov, ureautandningstest och avföringsantigentest. Typiskt för de här metoderna är att alla kan användas både vid primär diagnostik (före eradikering) och för att kontrollera behandlingsresultat (Tabell II). Jämfört med invasiva tester och utandningstest har de allra bästa kvantitativa serologiska testerna hög sensitivitet och specificitet (22), men serologiska snabbtester är mycket varierande och rekommenderas inte. Om man använder kvantitativ serologi för uppföljning av eradikeringsresultat skall man ha två serumprover till hands: ett prov före och ett annat prov taget 4-6 månader efter behandling. Efter lyckad behandling kan man påvisa en signifikant minskning i antikroppstitern (23). Efter ett misslyckat eradikeringsförsök kvarstår däremot antikropparna på samma nivå eller sjunker bara obetydligt. Utandningstest och avföringstest (24) kan användas tidigare, redan 4-6 veckor, efter behandling för att kontrollera resultatet.

Behandling

Den rekommenderade första linjens kombinationsterapi av *H. pylori*-infektion består av protonpumpshämmare och två olika antimikrobiella läkemedel, klaritromycin och amoxycillin (25). *H. pylori* utvecklar lätt resistens mot metronidazol (26), men i länder med ett måttligt antal metronidazolresistenta stammar kan metronidazol också användas i kombinationen. Hos *H. pylori*-stammar i Finland förekommer det ofta resistens mot metronidazol medan klaritromycinresistens fortfarande uppvisar låg nivå (27). I Finland är behandlingstiden i princip en vecka, men i många länder har resistensläget försämrats avsevärt, vilket i sin tur har lett till rekommendationer om behandling i två veckor (25).

Epidemiologi

Ungefär hälften av världens befolkning är infekterad med *H. pylori*. Infektionen äger oftast rum i barndomen även om de exakta mekanismerna ännu är oklara. De flesta infekterade blir smittade före skolåldern (28). Stor familj och låg socioekonomisk status har visat sig vara riskfaktorer för infektionen också i Norden, och förekomsten av infektion bland föräldrar, speciellt hos modern, bidrar till ökad infektionsrisk hos barnen (29). Prevalensen av *H. pylori*-infektion är mycket större i utvecklingsländer jämfört med utvecklade länder som Finland. De senaste årtiondena har man i utvecklade länder kunnat konstatera en kraftig minskning i infektiosprevalensen, vilket beror på ett minskande antal infekterade barn och unga. Klart över hälften av alla som är födda i Finland i början av förra seklet är infekterade (23) med *H. pylori* (som inte behandlats), vilket tyder på barndomsförhållandena, när nästan alla barn i Finland var infekterade. Av finländska barn födda det här årtusendet kommer bara ett väldigt litet antal att bli infekterade, vilket betyder att *H. pylori*-infektion knappast kommer att finnas kvar i Finland på deras ålderdom och att de få infekterade förmodligen redan har blivit behandlade.

Vammala-studien

Sedan början av 1990-talet har det funnits ett unikt helicobakterprojekt i Vammala i sydvästra Finland. Redan 1973, dvs. cirka 20 år tidigare, inleddes ett projekt inom Folkpensionsanstalten med serumprover på den

vuxna befolkningen i Vammala. De bevarade serumproverna, en samarbetsvillig lokal hälsocentral och en ivrig forskningsgrupp som kännetecknades av pålitlig serologisk diagnostik och kunskap om framgångsrik behandling av *H. pylori*-infektion lade grunden till en ny insamling av serumprover i Vammala år 1994. När man jämförde *H. pylori* antikroppar i serumproverna tagna 1973 och 1994, kunde man påvisa en avsevärd minskning av antalet infekterade. Hos de som var i åldern 15-75 år hade den ålderskorregerade seroprevalensen sjunkit från 56 till 34 procent (30). Allt detta hade skett under en tidsperiod då man ännu inte aktivt hade börjat behandla *H. pylori*-infektion i Finland. Förändringen var störst bland de fyra yngsta 10-årskohorterna. Och när man jämförde *H. pylori*-antikroppsnivån hos de 224 personer som hade varit med både 1973 och 1994, hade bara några seropositiva individer blivit seronegativa under tiden och tvärtom. Allt detta stödde tydligt den så kallade kohortteorin, d.v.s. att man i barndomen och ungdomen blir infekterad med *H. pylori* som orsakar en kronisk livslång infektion och att nya infektioner är sällsynta i vuxen ålder.

Efter pilotundersökningen 1994 började det riktiga projektet 1996 då alla invånare i Vammala i åldern 15-40 år erbjöds möjlighet att få sin *H. pylori*-infektion diagnostiserad och behandlad oberoende av symtom. Grundidén bakom det här programmet var att bemöta *H. pylori*-infektionen som en vanlig infektionssjukdom som kan diagnostiseras, behandlas och förebyggas. Genom att rikta programmet till den unga vuxna befolkningen ville man inte enbart förhindra utvecklingen av allvarliga komplikationer hos de infekterade utan också skära av smittvägen från den infekterade föräldern till barnet. Sammanlagt 3 345 individer (75,9 procent av de inbjudna) deltog i det egentliga sällnings- och behandlingsprogrammet i Vammala 1996. Sammanlagt 12,2 procent av de undersökta hade förhöjda *H. pylori*-antikroppstitrar som tecken på en infektion. Av de infekterade blev 78 procent behandlade med antimikrobiella läkemedel och protonpumpshämmare för att eradikera *H. pylori*-infektion. Hos 91 procent av alla behandlade kunde man påvisa en betydande minskning i antikroppstitern sex månader efter behandlingen som ett bevis för lyckad eradikering av bakterien. Med hjälp av programmet kunde man i Vammala påskynda den naturliga minskningen i infektionssprevalensen, vilket inte kunde konstateras i andra kommuner (31). Serumproverna från

15-åringar tagna senare (1997-2000) i Vammala har också bekräftat att seroprevalensen i denna åldersgrupp fortfarande ligger på 2–3 procent. Eftersom folk bara sällan blir infekterade senare i livet, borde den låga seroprevalensnivån inte stiga nämnvärt under livstiden. Senare har Vammala-projektet visat en intressant koppling mellan den sjunkande *H. pylori*-seroprevalensen och en ökande frekvens av förhöjda IgE-antikroppar mot luftvägsallergener (32). Ett ökat antal IgE-positiva demonstrerades för det mesta bland *H. pylori*-negativa individer, vilket överensstämmer med hypotesen att *H. pylori* kunde vara en av de mikrober som kan motverka atopin via immunologiska men än så länge oklara regleringsmekanismer.

Docent Hilpi Rautelin

Avdelningen för bakteriologi och immunologi

Haartman-institutet

PB 21

00014 Helsingfors universitet

Referenser:

- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1:1273–5.
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311–4.
- Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glansy RJ. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric campylobacter. *Med J Aust* 1985;142:436–439.
- NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272:65–69.
- International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Human* 1994; 61:177–204.
- Koskenpato J, Färkkilä M, Sipponen P. Helicobacter pylori and different topographic types of gastritis. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:778–784.
- Atherton J. The clinical relevance of strain types of Helicobacter pylori. *Gut* 1997;40:701–703.
- Rautelin HIK, Oksanen AM, Karttunen RA, Seppälä KMY, Virtamo JRK, Aromaa AJ, Kosunen TU. Association of CagA-positive infection with Helicobacter pylori antibodies of IgA class. *Ann Med* 200;32:652–656.
- Lee A, Dixon MF, Danon SJ, Kuipers E, Mégraud F, Larsson H, Mellgard B. Local and acid production and Helicobacter pylori: a unifying hypothesis of gastroduodenal disease. *Eur J gastroenterol Hepatol* 1995;7:461–465.
- Oksanen A, Veijola L, Sipponen P, Schauman K-O, Rautelin H. Evaluation of Pyloriset Screen, a rapid whole-blood diagnostic test for Helicobacter pylori infection. *J Clin Microbiol* 1998;36:955–957.
- Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, Roosenendaal R, Pals G, Nelis GF, Festen HP, Meuwissen SG. Long-term sequelae of Helicobacter pylori gastritis. *Lancet* 1995; 345:1525–8.
- Kokkola A, Kosunen TU, Puolakkainen P, Sipponen P, Härkönen M, Laxén F, Virtamo J, Haapiainen R, Rautelin H. Spontaneous disappearance of Helicobacter pylori antibodies in patients with advanced atrophic corpus gastritis. *APMIS* 2003;111:619–624.
- Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, Sipponen P, Färkkilä M, Haapiainen R, Kosunen TU. Positive result by serology indicates active Helicobacter pylori infection in patients with atrophic gastritis. *J Clin Microbiol* 1998;36:1808–10.
- Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, Sipponen P, Färkkilä M, Haapiainen R, Kosunen TU. Diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, ¹³C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:138–141.
- Kokkola A, Sipponen P, Rautelin H, Härkönen M, Kosunen TU, Haapiainen R, Puolakkainen P. The effect of Helicobacter pylori eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia. *Aliment Pharmacol Therap* 2002;16:515–520.
- Mera R, Fontham ETH, Bravo LE, Bravo JC, Piazzuelo MB, Camargo MC, Correa P. Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. *Gut* 2005;54:1536–.
- Fischbach W, Goebeler-Kolve M-E, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004;53:34–37.
- Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelmann H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative Helicobacter pylori infection. *Gut* 1997;40:297–301.
- Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested with prospective cohorts. *Gut* 2001;49:347–353.
- Ekström AM, Held M, Hansson L-E, Engstrand L, Nyrén O. Helicobacter pylori in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterol* 2001;121:784–791.
- Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS, and China Gastric cancer Study Group. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:187–194.
- Feldman RA, Deeks JJ, Evans SJW and the Helicobacter pylori Serology Study Group. Multilaboratory comparison of eight commercially available helicobacter pylori serology kits. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:428–435.
- Rautelin H, Kosunen TU. Helicobacter pylori infection in Finland. *Ann Med* 2004; 36:82–88.
- Veijola L, Oksanen A, Löfgren T, Sipponen P, Karvonen A-L, Rautelin H. Comparison of three stool antigen tests in confirming Helicobacter pylori eradication in adults. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:395–401.
- Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. *Business briefing: European Gastroenterology Review* 2005: 996–999.
- Rautelin H, Tee W, Seppälä K, Kosunen TU. Ribotyping patterns and emergence of metronidazole resistance in paired clinical samples of Helicobacter pylori. *J Clin Microbiol* 1994;32:1079–82.
- Koivisto TT, Rautelin HI, Voutilainen ME, Niemelä SE, Heikkinen M, Sipponen PI, Färkkilä MA. Primary Helicobacter pylori resistance to metronidazole and clarithromycin in the Finnish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:1009–17.
- Rehnberg-Laiho L, Rautelin H, Valle M, Kosunen TU. Persisting Helicobacter antibodies in Finnish children and adolescents between two and twenty years of age. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:796–799.
- Tindberg Y, Bengtsson C, Granath F, Blennow M, Nyrén O, Granström M. Helicobacter pylori infection in Swedish school children: lack of evidence of child-to-child transmission outside the family. *Gastroenterol* 2001;121:310–316.
- Kosunen TU, Aromaa A, Knekt P, Salomaa A, Rautelin H, Lohi P, Heinonen OP. Helicobacter antibodies in 1973 and 1994 in the adult population of Vammala, Finland. *Epidemiol Infect* 1997;119:29–34.
- Rehnberg-Laiho L, Salomaa A, Rautelin H, Koskela P, Sarna S, Kosunen TU. Accelerated decline in Helicobacter pylori seroprevalence rate during the screen and treat project in Vammala, Finland, as demonstrated in 29- to 45-year-old pregnant women. *APMIS* 2004;112:34–38.
- Kosunen TU, Höök-Nikanne J, Salomaa A, Sarna S, Aromaa A, Haahela T. Increase of allergen-specific immunoglobulin E antibodies from 1973 to 1994 in a Finnish population and a possible relationship to Helicobacter pylori infections. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:373–378.