

Ulcussykdom, H.pylori og gastritt

Jan Hatlebakk

Trygve Hausken

Med.avd. HUS og UIB K1

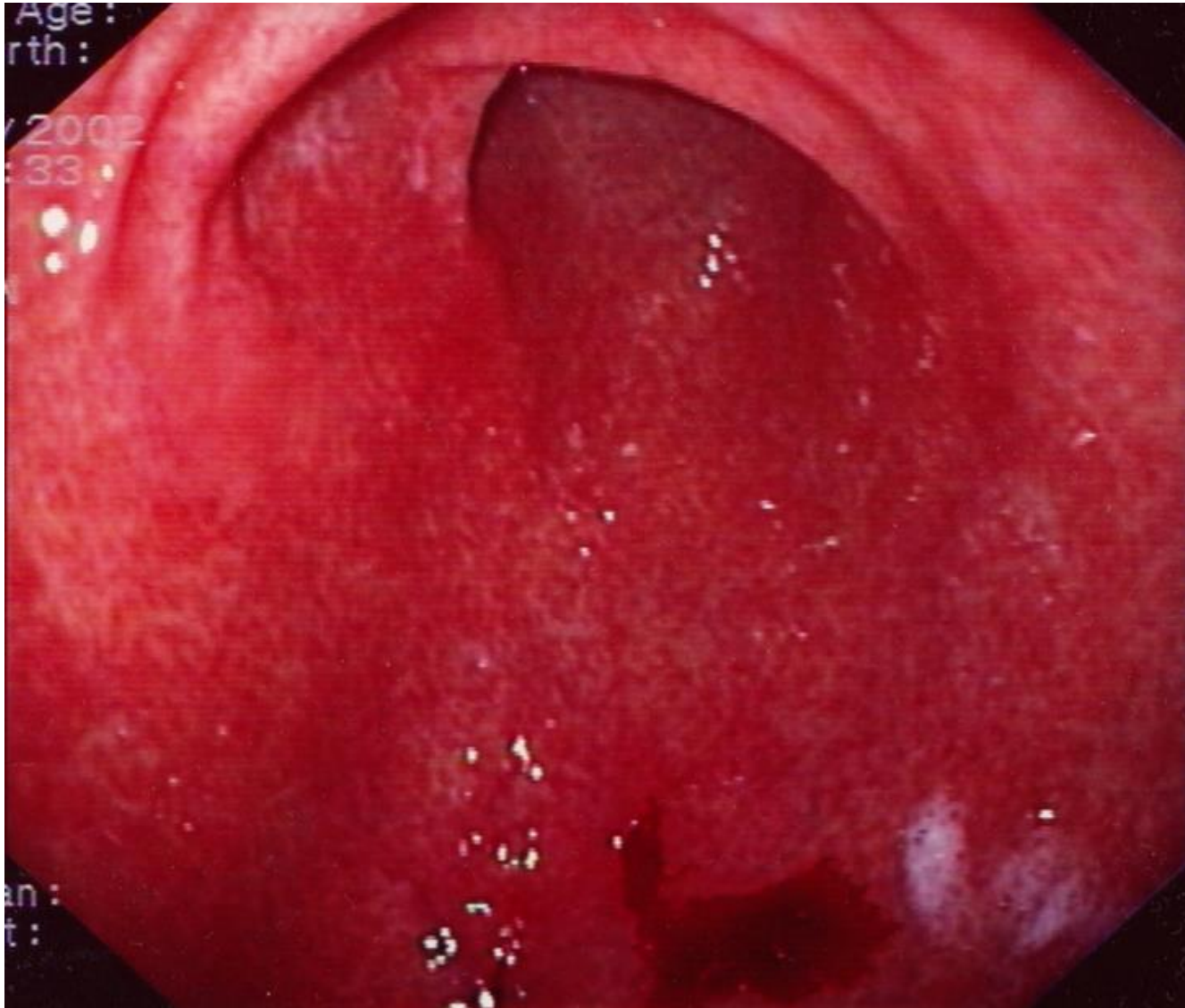
- Gastritis
 - Akutt
 - Kronisk
 - Aktiv
 - Atrofisk
- Ulcus
- *H.pylori*

Gastritis ...

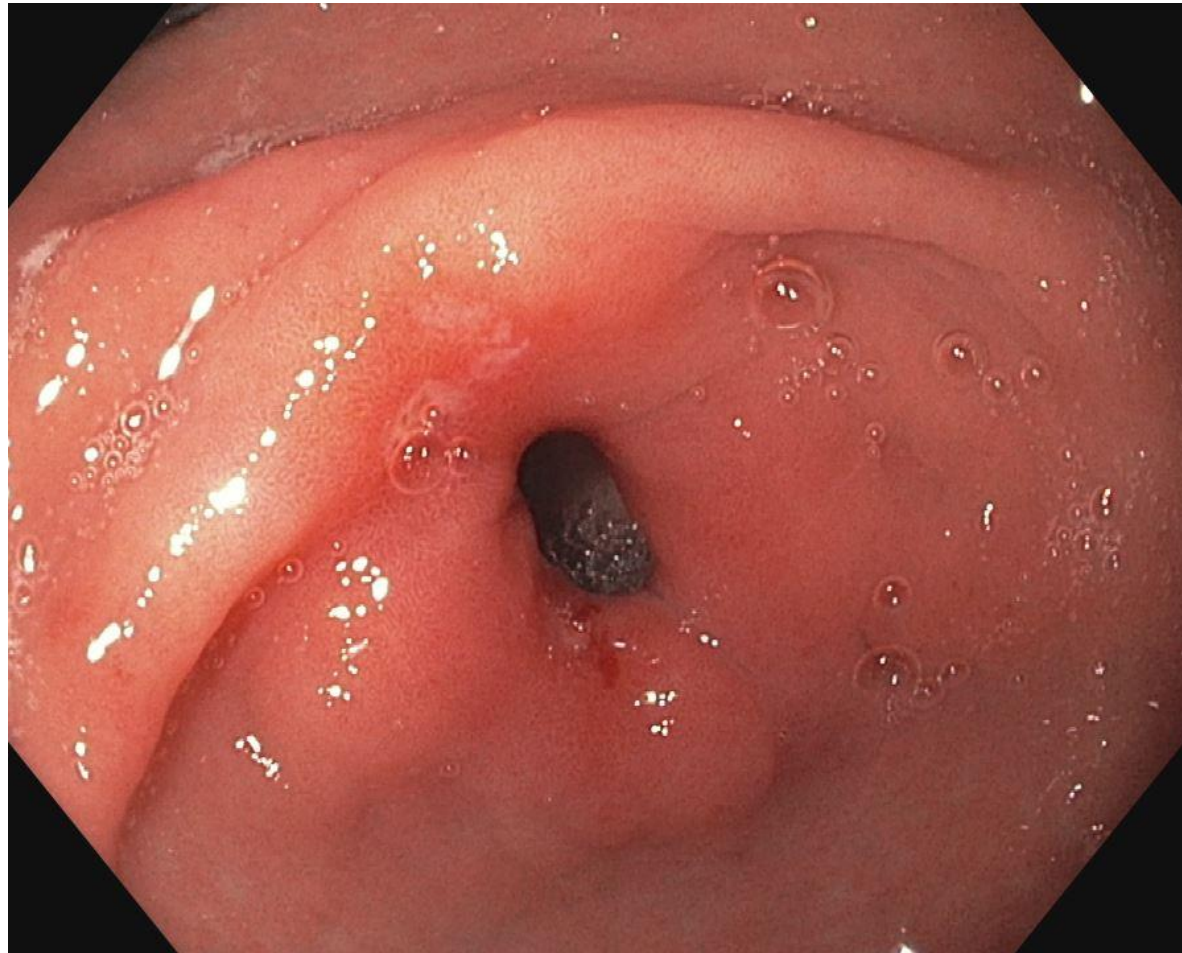
- Histopatologisk diagnose
- ... som må mistenkes endoskopisk
- Biopsier fra antrum og corpus

- Malignt potensiale ved intestinal metaplasi og atrofisk gastritt
- *Helicobacter pylori* er
 - infeksjonssykdom som tar mange liv
 - er definert som carcinogen

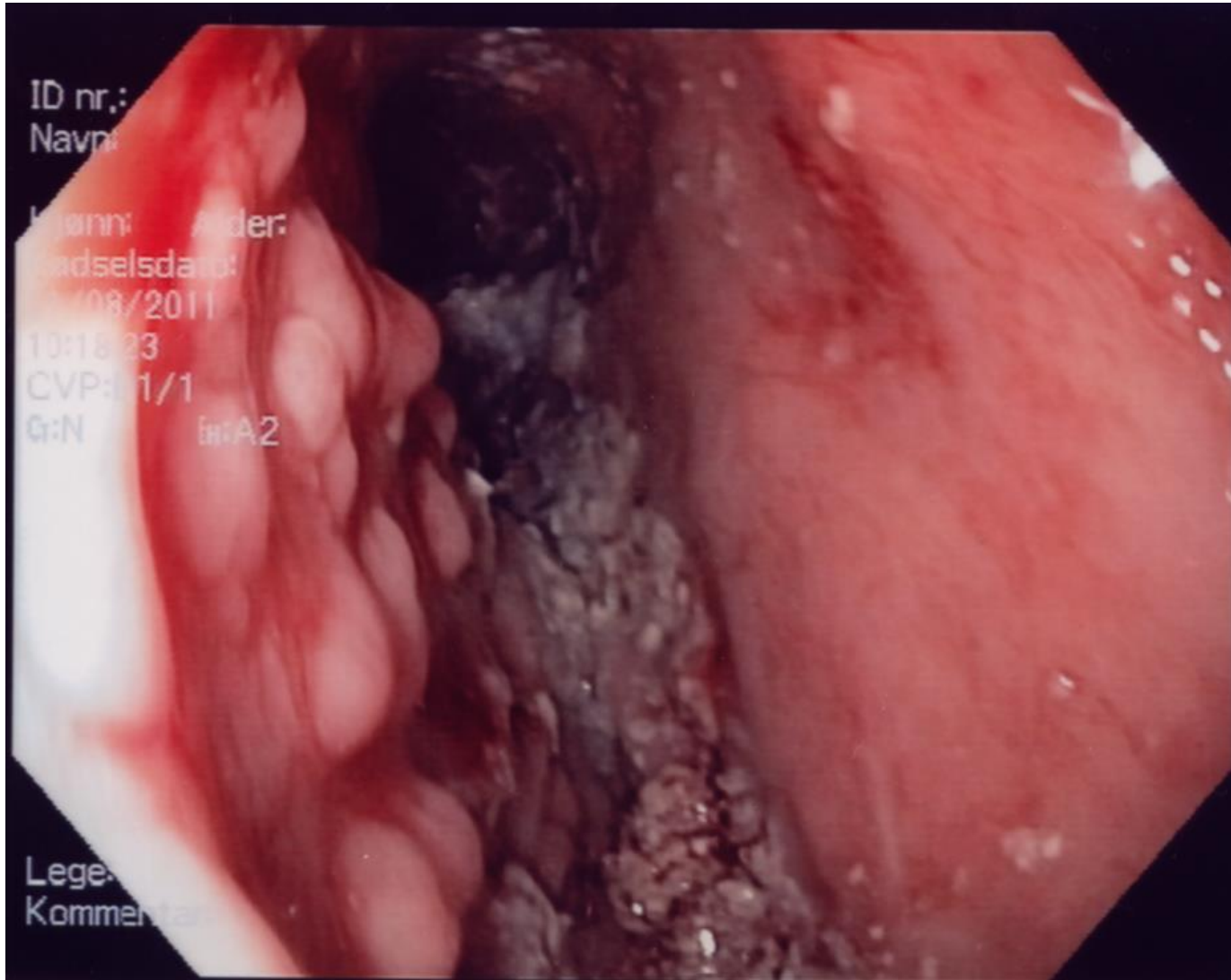
HP pos pangastritt



Hp pos antrumgastritt, ak+chr



Uttalt atrofi ved pernisiøs anemi



Kjemisk gastritt, lett IM



Andre gastrittformer:

- Autoimmun gastritt
- Eosinofil gastritt
- Hypertrofisk gastritt
- Kjemisk gastritt (galle?)
- Lymfocytær gastritt (->MALT)

- Hypertensiv ***gastropati*** /
gastroduodenopati

Prevalences of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia (Sørreisa study)

Roar Johnsen, Bjørn Bernersen, Bjørn Straume, Olav Helge Førde, Leif Bostad, Per G Burhol

BMJ 1991

All people with dyspepsia

Age and sex matched people without dyspepsia were offered endoscopy.

A total of 309 people with dyspepsia and 310 without dyspepsia underwent endoscopy, giving 273 matched pairs.

- **Ingen sammenheng mellom symptomer, endoskopi og histologi**

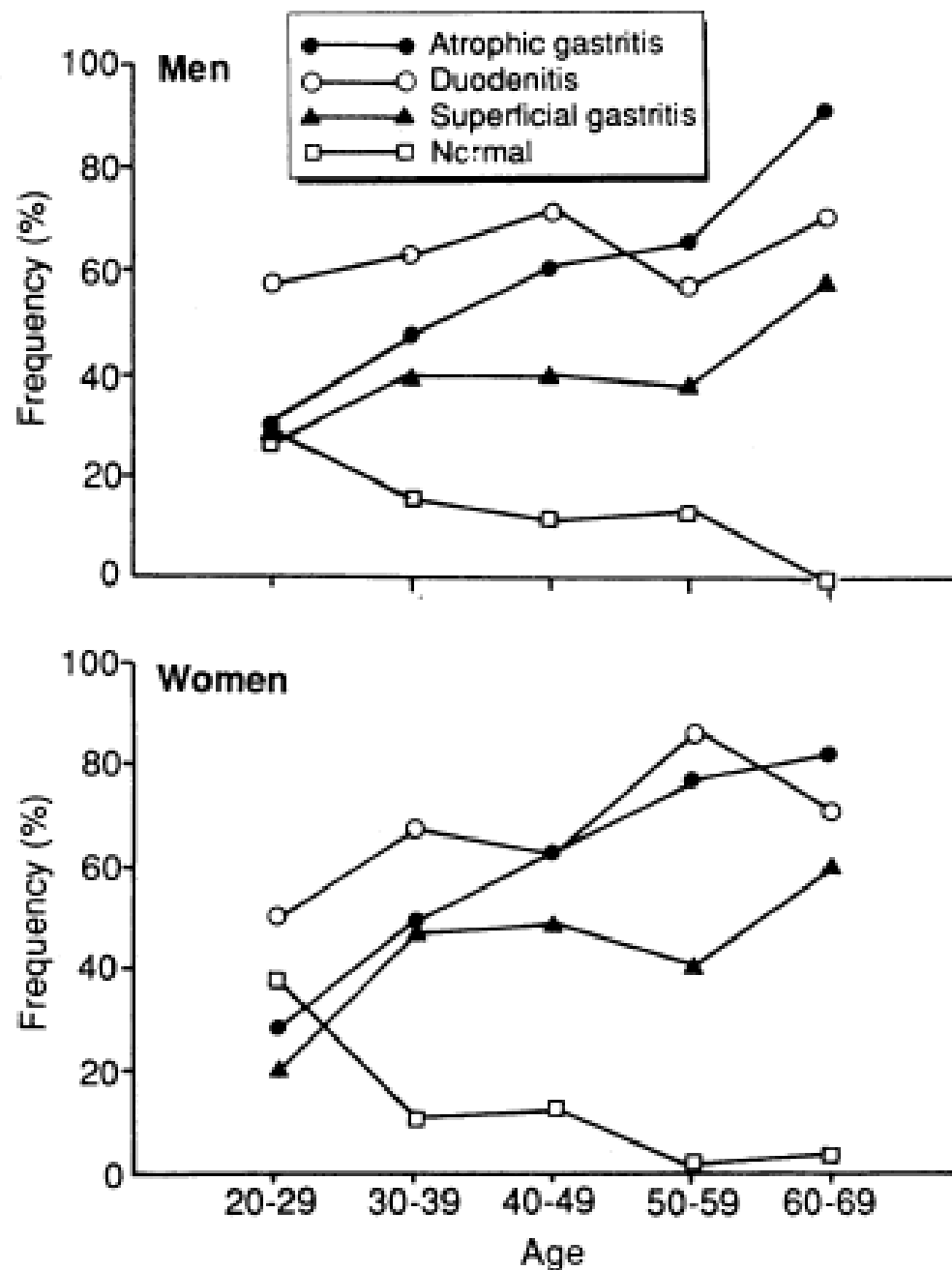
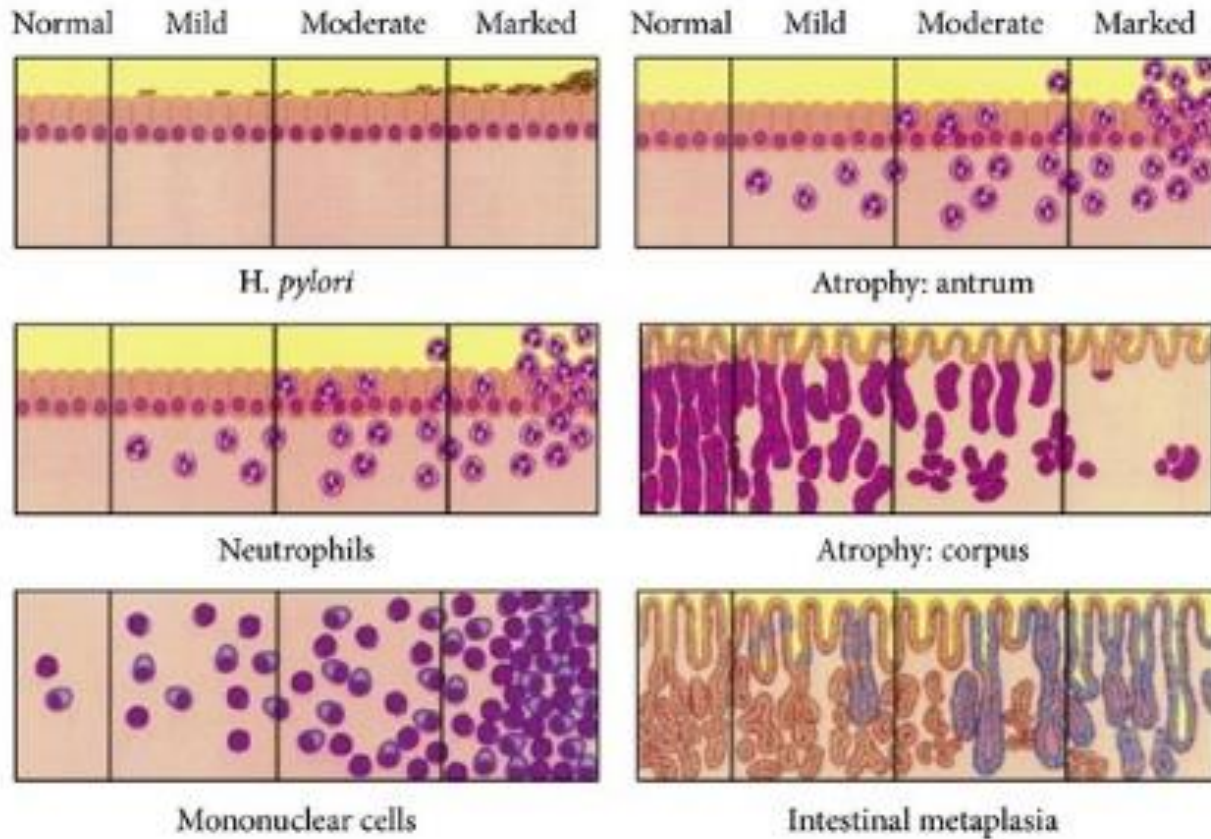


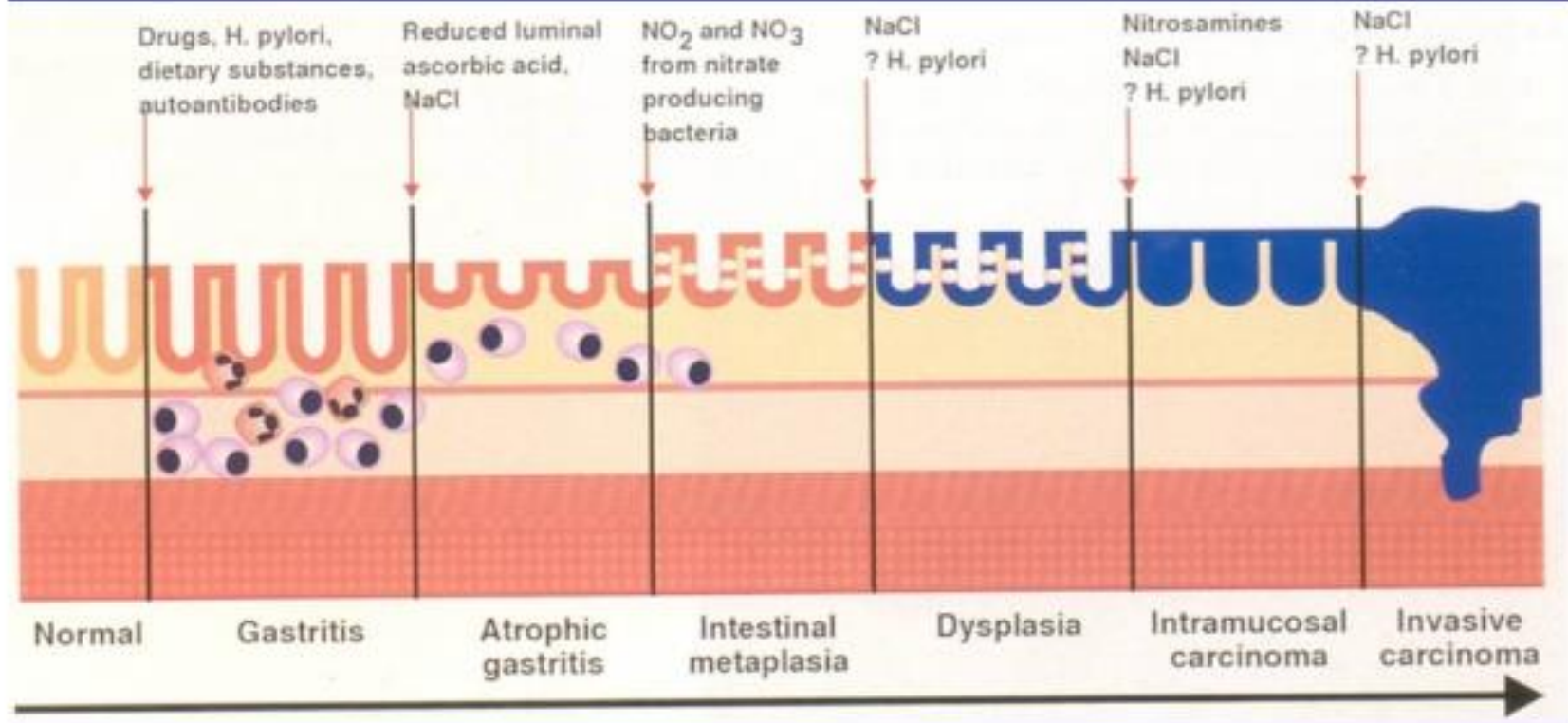
FIG 2—Frequency of histological findings by age and sex among 339 men and 280 women in Sørreisa, Norway, in 1987

Sydney classification of gastritis

-



Development of intestinal metaplasia



Hovedtyper av atrofisk gastritt:

Features of the 2 types of chronic atrophic gastritis in the oxyntic mucosa

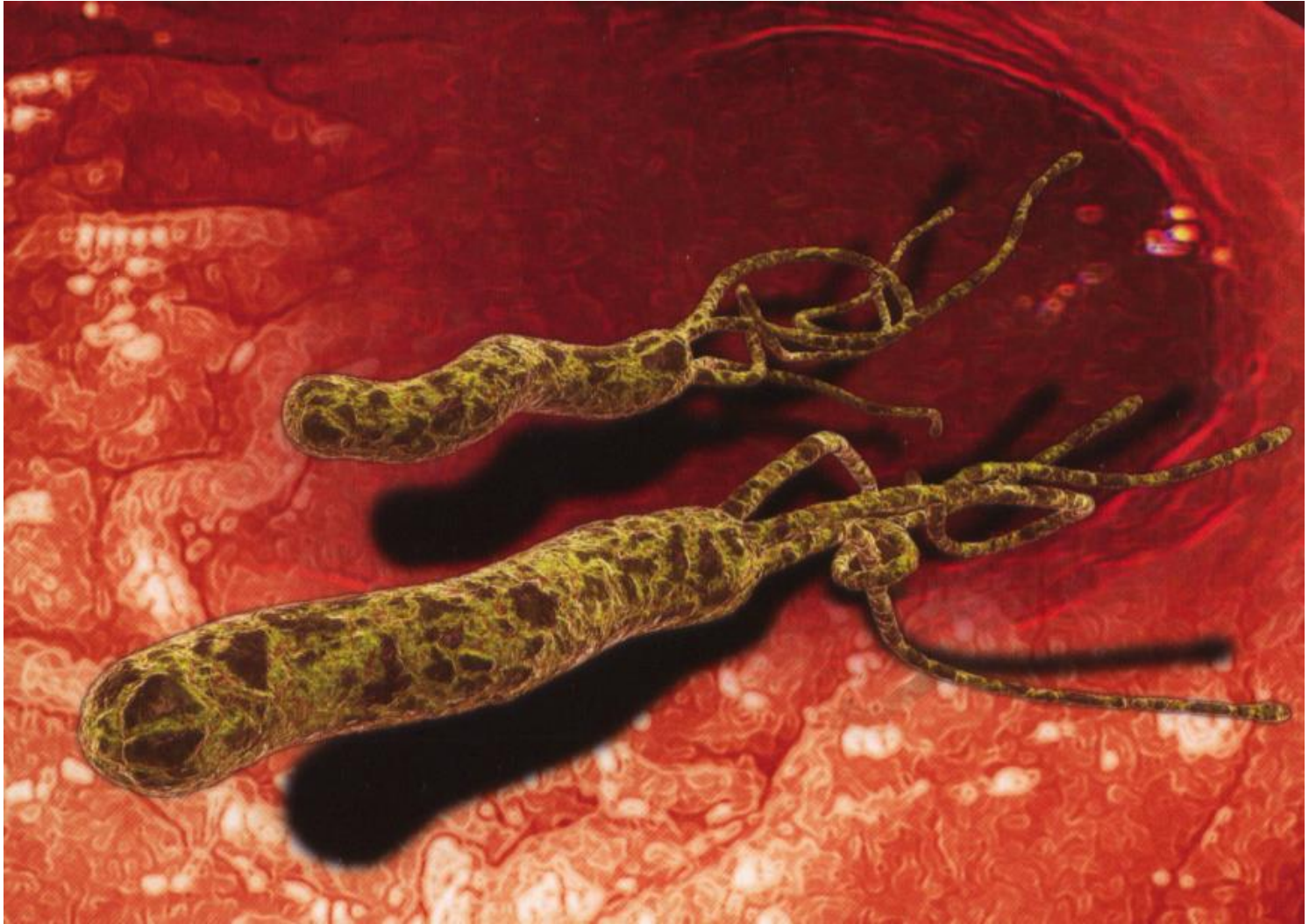
Table 1. Features of the 2 types of chronic atrophic gastritis in the oxyntic mucosa



	<i>Helicobacter pylori</i> induced	“Autoimmune” type
Antral affection	+++	+
Parietal cell antibodies	+	+++
Degree of oxyntic atrophy	++	+++
Acid secretion	+	0
Gastrin	+	+++
Pepsinogen I (PG I)		
Lack of intrinsic factor	?	+++
<i>Helicobacter pylori</i> serology	+++	+

+, mild; ++, moderate; +++, severe; 0, no acid; ?, uncertainty/variability.

Helicobacter pylori



Litt mikrobiologi

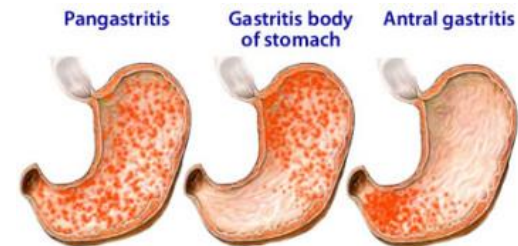
- Spiralformet gramnegativ, mikroaerofil stav.
- Tre viktige faktorer
 - Urease spalting: Spalter gastrisk urea til ammoniakk, som nøytraliserer HCl.
 - Motilitet: Form, flagella og produksjon av mucolytiske enzymer gjør at bakterien kan passere ned i mucosalaget.
 - Adhesjon: Evne til å adherere til gastrisk epitel.



Oppdaget av legene Barry Marshall og Robin Warren i Australia, 1983. Nobelpris i 2005.

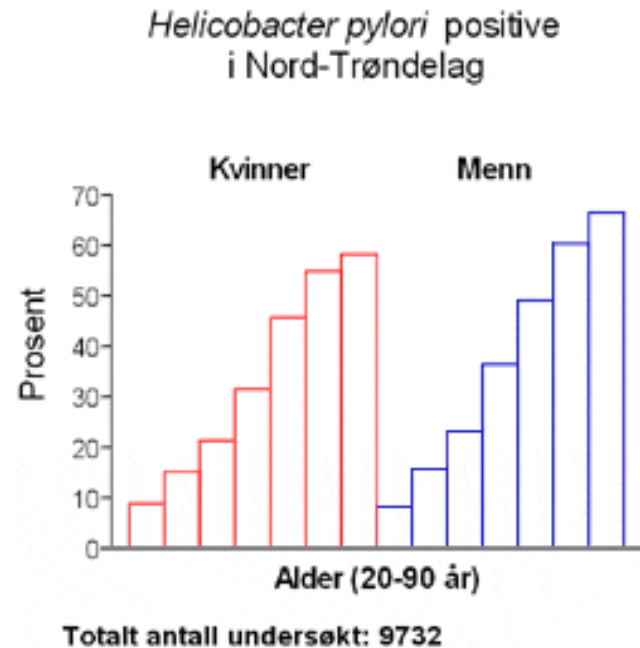
Ulike mønstre av H.pylori kolonisering / infeksjon

- Distal utbredelse
 - Antrumgastritt
 - Hypergastrinemi, økt syreproduksjon
 - Ulcus duodeni
- Proksimal utbredelse
 - Pangastritt
 - Redusert kapasitet for syreproduksjon pga inflammasjon
 - Ulcus ventriculi, cancer ventriculi

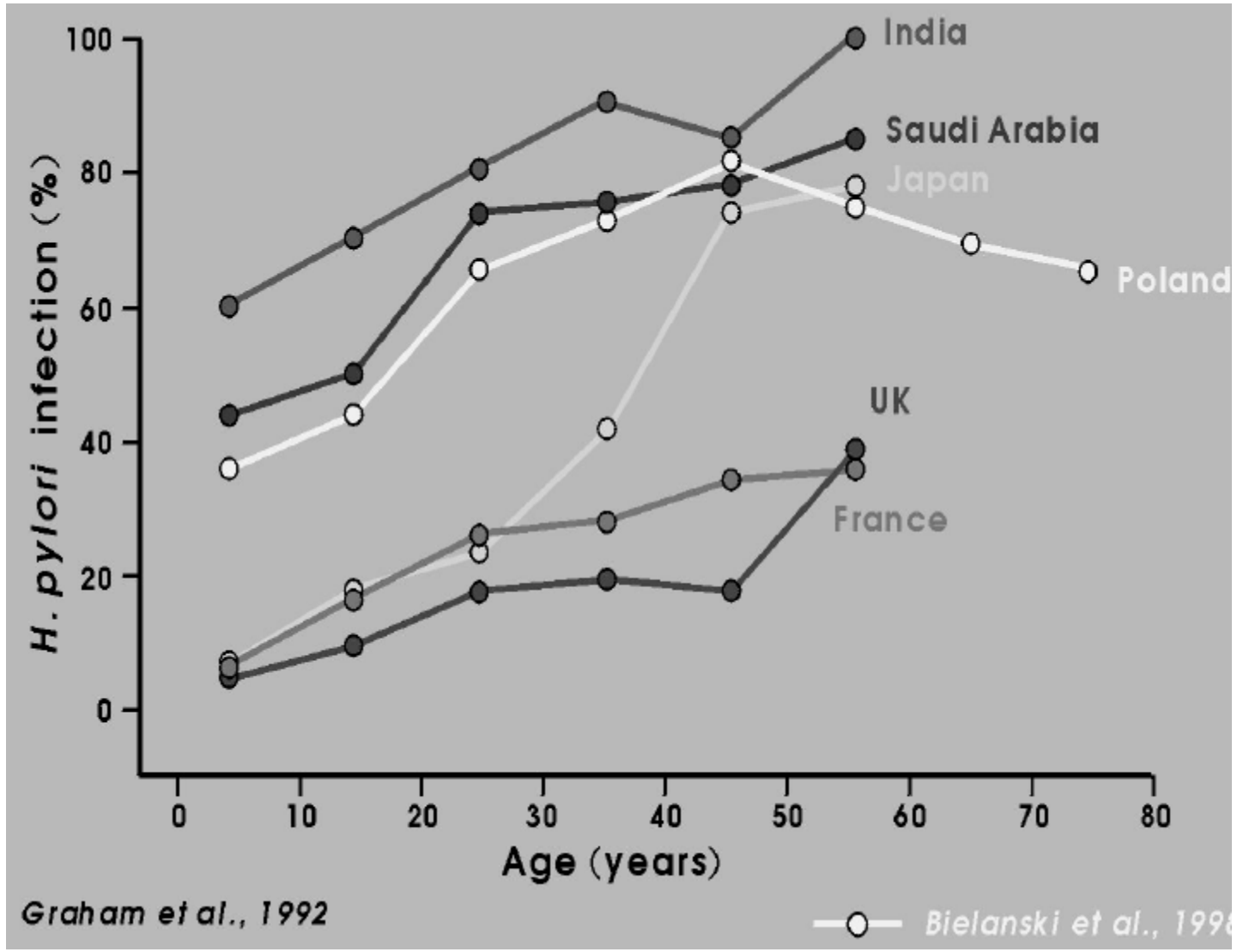


H.Pylori - epidemiologi

- Prevalens
 - Norge: 30 % (unge 5%).
 - Verden: 50 %
 - Utviklingsland: 80%
 - Høyere i eldre aldersgrupper.
- Prevalens representerer aldergruppens risiko for smitte i barneår heller enn kumulativ smitte gjennom livet.
- 2014 prevalence 10%



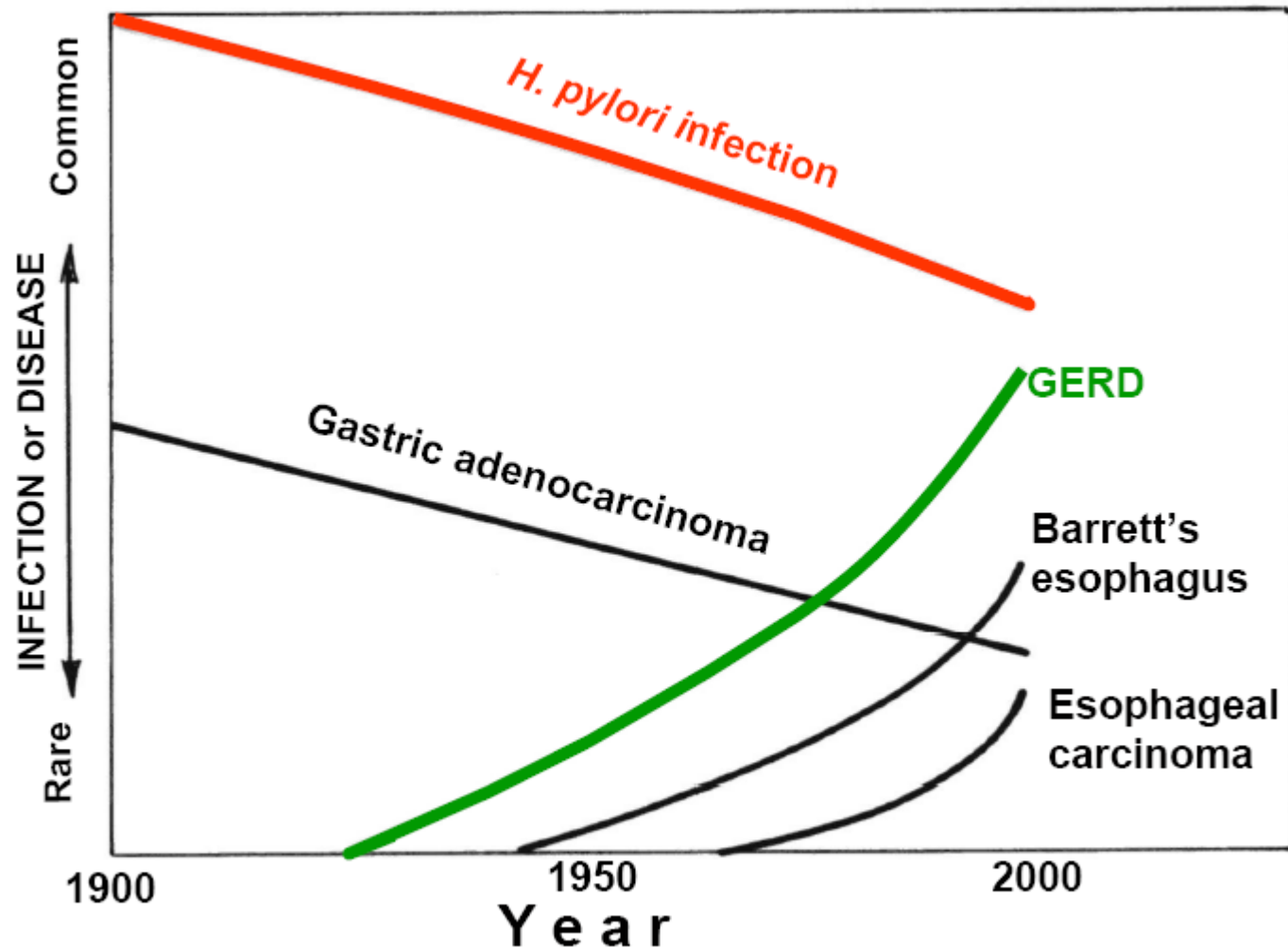
Hveem & Al, 1999, HUNT



Graham et al., 1992

—○— Bielanski et al., 1996

Fig. 12. During last decades the *H. pylori* prevalence and the occurrence of distal gastric cancer are declining, while there is an increase in the gastro-duodenal reflux disease (GERD), esophagitis and cancer of the proximal part of the stomach.



Risikofaktorer for H pylori smitte

Risikofaktorer for Helicobactersmitte i barneår

- Ikke vestlig innvandrer
- Trangboddhet
- Lav sosial klasse
- Mange søsken
- Dele seng med søsken i barneår.

Kliniske konsekvenser av H pylori

- Asymptomatisk (?) kronisk gastritt
- Ulcussykdom
- Atrofisk gastritt og carcinomutvikling
- Persisterende lymfoid stimulering og lymfomutvikling. (MALT lymfom)
- Andre: ITP, Funksjonell dyspepsi?

Testing for H pylori

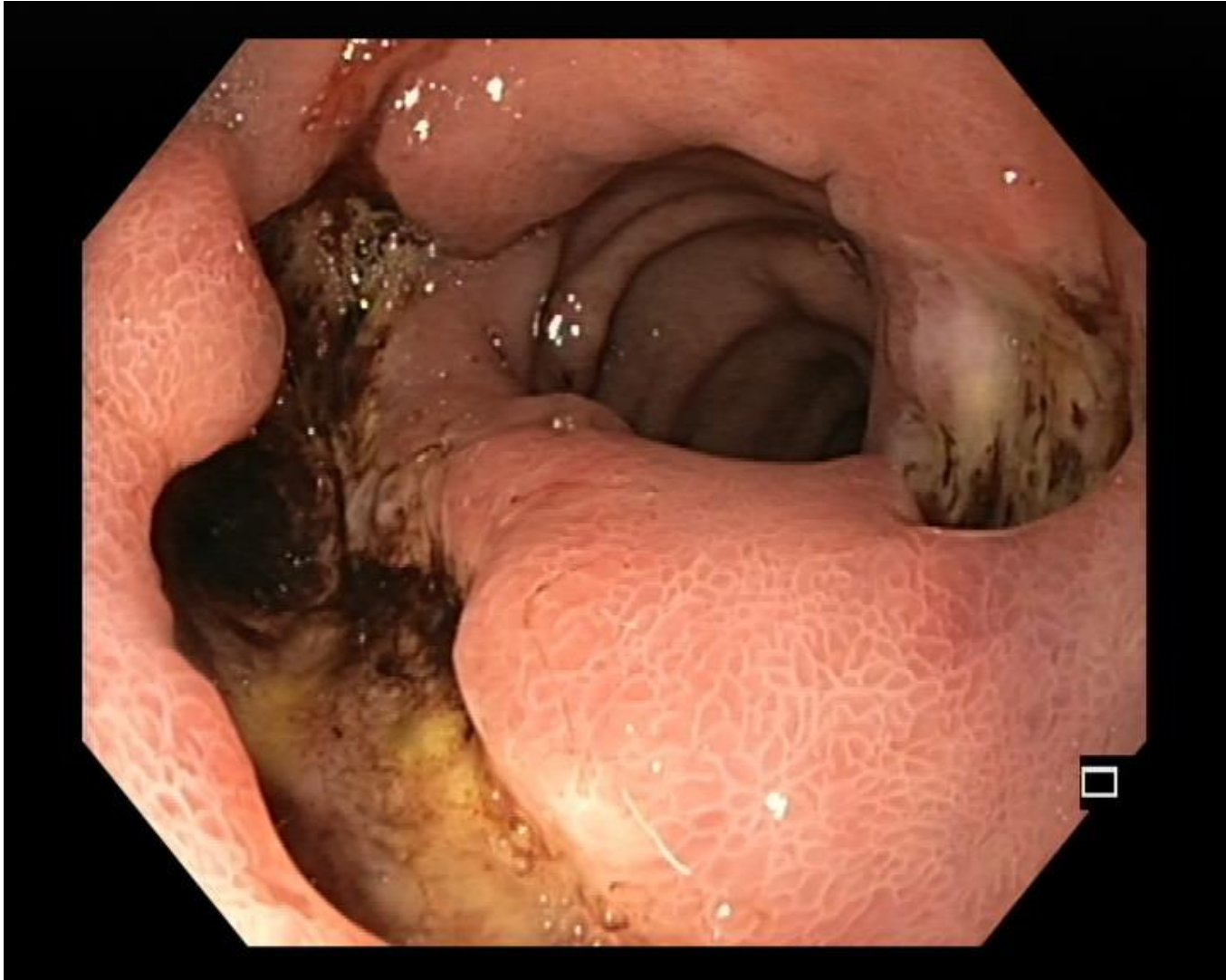
- Test bare når det er beh.indikasjon
- Faktorer for testvalg
 - PPI/ H2 bl
 - Blødning
 - Endoskopi?
 - Første test eller kontroll?
 - Behov for biopsi?
 - Antigen i avføring



Forskjellige metoder

Metode	Fordeler	Ulemper
Biopsi baserte		
Urease Hurtigtest	<ul style="list-style-type: none"> • Rask, enkel • Spesifikk 	<ul style="list-style-type: none"> • Sens faller ved bruk av PPI/ H2b, blødning
Dyrkning	<ul style="list-style-type: none"> • God spes og sensitivitet • Lite påvirkelig av PPI, H2-blokker (H2b), blødning. • Gir resistens best. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tar 3-7 dager • Krever transportmedium ved lang transport.
Histologi	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostisk tilleggsinfo. • Mindre påvirkelig av PPI/H2b. • Kan hurtigfarge med Løffler. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tar vanligvis noen dager • PPI gir redusert bakterietetthet, ta biopsi proksimalt.
Non-invasive		
C¹³ Pusteprobe	<ul style="list-style-type: none"> • Rask, enkel • Anamnestisk tilleggsinfo • God sens og spes 	<ul style="list-style-type: none"> • Bør tas tidligst 2-3 mnd e behandling. • Påvirkes av PPI/ H2b.
HP antigenest i feces	<ul style="list-style-type: none"> • Rask, enkel • Kostnadseffektiv • Mindre påvirkelig av PPI/ H2b/ antibiotika 	<ul style="list-style-type: none"> • Mister anamnestisk info • Påvirkes til en viss grad av PPI/ H2b/ okkult blødn.
Serologi	<ul style="list-style-type: none"> • Enkel, krever ikke oppmøte • God sens og spes hos ubehandlede pasienter. • Ikke påvirket av PPI/ H2b 	<ul style="list-style-type: none"> • Krever prøve før og etter behandling dersom den skal brukes som kontroll.

Ulcer



Behandling

- PPI i 4-8 uker til symptoms lindring – til tilheling (+biopsier) ved ulcus ventr. og større ulcus duodeni
- Eradikasjon av H.pylori: Kombinasjon av flere antibiotika og en syrehemmer.
 - I andrelinjekurer kan en kombinere med vismut-subnitrat og flere antibiotika.
- Kjent resistens: Kuren kan optimaliseres!
- Ukjent resistens: Velge behandling empirisk.
 - Ta hensyn til faktorer som bestemmer risiko for resistens (Kjønn, etnisitet), compliance, medikamentallergier og interaksjoner.

Lav HP resistens i Norge

Table 3. Antibacterial susceptibility of *Helicobacter pylori* according to breakpoints from AFA (18) and EUCAST (19). Breakpoints in mg/L are given in brackets.

Antimicrobial agent	According to AFA breakpoints			According to EUCAST breakpoints	
	Susceptible %	Intermediate %	Resistant %	Susceptible %	Resistant %
Amoxicillin	98 (≤ 0.5)	2	0 (>1)	89.2 (≤ 0.12)	10.8 (>0.12)
Tetracycline	100 (≤ 2)		0 (>2)	100 (≤ 1)	0 (>1)
Clarithromycin	94.1 (≤ 0.25)		5.9 (>0.25)	94.1 (≤ 0.25)	5.9 (>0.5)
Rifampicin	ND	ND	ND	100 (≤ 1) ²	0 (>1) ²
Levofloxacin	ND	ND	ND	96.1 (≤ 1)	3.9 (>1)
Metronidazole ¹	77.5 (≤ 4)		22.5 (>4)	84.3 (≤ 8)	15.7 (>8)

AFA, Norwegian Working Group on Antibiotics; EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; ND, not determined.

¹Microaerobic incubation.

²Application of data from rifabutin susceptibility testing.

- Tilgang på resistensbestemmelse før behandling blir stadig viktigere!

HP antibioticumresistens i Afrika

- 823-2085 isolater testet
- Resistens påvist:
 - Amoxicillin 72.6%
 - Metronidazol 75.8%
 - Claritromycin 29.2%
 - Kinoloner 17.4%
 - Tetracycliner 48.3%
- Økende behov for dyrking og resistensbestemmelse for effektiv behandling (også i Norge!)



Aktuelle HP kurer (HUS)

Eradikasjonskurer for Helicobacter Pylori	
OAC 7 dager	PPI X 2 Amoxicillin 1g X 2 Klaritromycin 500mg X 2
OAM 10 dager	PPI X 2 Amoxicillin 1g X 2 Metronidazol 500mg X 2
OCM 7 dager	PPI X 2 Klaritromycin 500mg X 2 Metronidazol 500mg X 2
KVADRUPPELKUR 10 Dager	PPI X 2 Vismutmikstur 15mg/ml - 10ml X 4 Oksytetracyklin 500mg X 4 Metronidazol 400mg X 4
FORSTERKET OAC 10 dager	PPI X 2 (Dobbel dose) Amoxicillin 1g X 2 Klaritromycin 500mg X 2

Eradikasjonsregimer (FHI)

Alle 10 dager!

- Standard OAM: O 40x2, A 500x3, M 400x3
- Penicillinallergi: OCM (C 500x2)
- Første terapivikt:
 - OAC
 - OTMV: Tetracyclin 500x4, Vismut subsalicylat 262mgx4
- Andre terapivikt: OALV: Levofloxacin 250x2

WHAT PROPORTION OF BLEEDING ULCERS ARE ASSOCIATED WITH HP OR NSAIDS?

- U.S.: 22 centers, 4090 patients (50% GUs)
 - NSAIDs/aspirin: 55%
 - H. pylori: 47%
- Holland: 14 hospitals, 361 patients (44% GUs)
 - NSAIDs: 52%
 - H. pylori: 43%
 - HP+/NSAID+: 22%
 - HP-/NSAID-: 23%

HUS 2012:

- 91% av blødende ulcera var assosiert med medikamenter

Helicobacter og NSAID

Either NSAIDs or *H. pylori* infection alone increased the risk of ulcer approximately 20-fold.

NSAID users with *H. pylori* infection were about 60 times more likely to have a peptic ulcer than uninfected non-NSAID patients.

NSAIDs and *H. pylori* infection alone increased the risk of ulcer bleeding by 4.8-fold and 1.8-fold, respectively.

NSAID users with *H. pylori* infection had a 6-fold increase in risk of bleeding compared to uninfected NSAID users.

Anbefalinger NSAID

GUT 2012 Maastricht

- *H pylori* eradication is beneficial before starting NSAID treatment. It is mandatory in patients with a peptic ulcer history.
- *H pylori* eradication alone does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients already receiving long-term NSAID treatment. They require continued PPI treatment as well as eradication treatment.
- The long-term incidence of peptic ulcer bleeding is low in these patients after receiving eradication even in the absence of gastroprotective treatment.

Husk:

- Gastritt må mistankes, biopses og diagnostiseres histopatologisk
- Atrofi og intestinal metaplasi medfører mulig dysplasi og cancerutvikling
 - Oppfølging individualiseres ...
- *Helicobacter pylori* skal undersøkes på ved relevant klinikk / funn
- Effektiv eradikasjon kan kreve resistensbestemmelse
- Eradikere Hp før langtidsbeh med PPI?