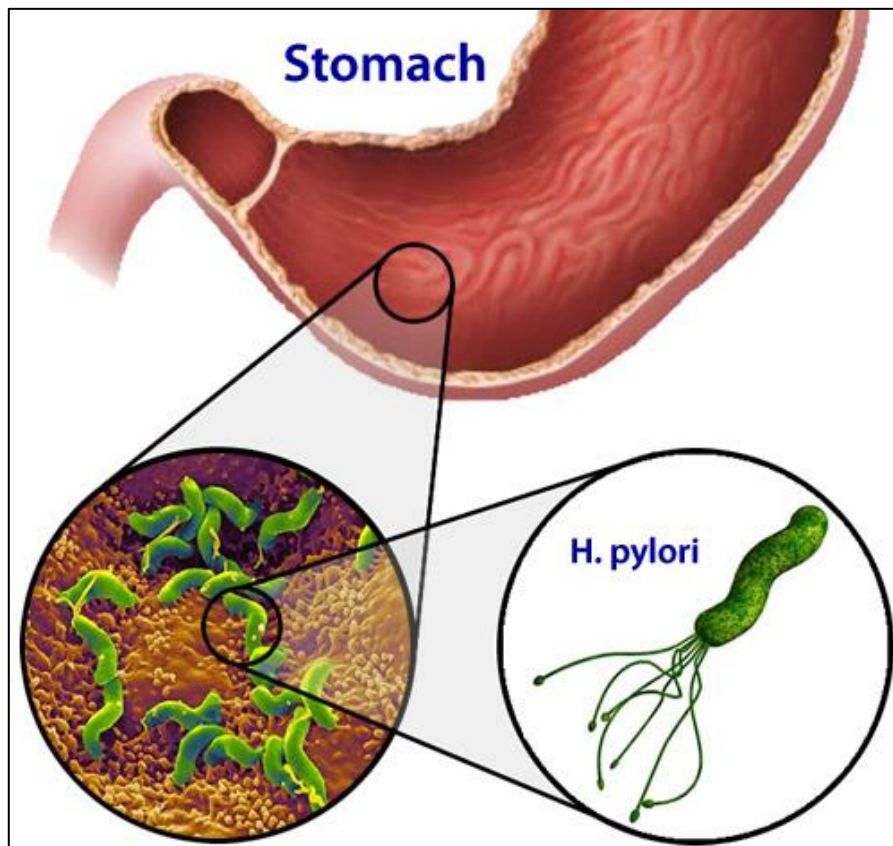


Ureapusteprove kontra fæces antigen-test for Helicobacter Pylori i almen praksis



Linn Holm Ørskov

Kim David Villadsen

Katrine Haring Andersen

Hold 33

Vejleder: Hans Christian Kjeldsen

Indholdsfortegnelse

Baggrund	3
Formål	4
Metode:	4
Litteraturstudie:	4
Datastudie:.....	5
Resultater:	7
Litteraturstudie:	7
Accuracy of Diagnostic Tests for Helicobacter pylori: A Reappraisal (Calvet et al.), 2009 (7)..7	
Helicobacter pylori infection – recent developments in diagnosis (Lopes et al.) juli 2014 (8)....	8
Diagnosis of Helicobacter pylori infection: Current options and developments (Wang et al.) Oktober 2014 (10).....	9
Helicobacter Pylori Infection: Diagnostic Strategies in Primary Diagnosis and After Terapy (Atkinson et al.) Juli 2015 (17).....	10
Datastudie:	12
Diskussion:.....	14
Litteraturstudie:	14
Styrker og svagheder ved studierne	14
Diskussion af litteraturstudie:	15
Datastudie:.....	18
Konklusion:	21
Kliniske implikationer:	21
Litteraturliste	22
Bilag 1	25
Bilag 2	26

Baggrund

Dyspepsi hos voksne er en hyppig lidelse i almen praksis og andrager ca. 2% af alle konsultationerne (1) i praksis. Dyspepsi er et symptom, som man antager stammer fra den øvre mave-tarm-kanal. Hovedproblematikken er smerter eller ubehag i epigastriet og kan ledsages af tidlig mæthedfølelse, oppustethed, kvalme, opkastninger, sure opstød og halsbrand. Ætiologien for dyspepsi spænder vidt og kan således være tegn på blandt andet cancer, infektion, mavesår eller en funktionel lidelse (2).

I 2005 fik Barry J. Marshall og J. Robin Warren Nobelprisen i medicin og fysiologi for deres opdagelse af effekterne hos bakterien *Helicobacter pylori* (3). *H. pylori* er en Gram-negativ spiralformet bakterie, som kan overleve på overfladen af ventriklens epitel grundet en urease aktivitet. *H. pylori* inducerer en kronisk inflammation af den underliggende mucosa og kan derfor være årsagen til mavesår og kan medføre forstadier til cancer.

En del af udfordringerne ved patienterne med dyspepsi ligger i at få diagnosticeret dem som har risiko for mavesår. Denne tilstand kan ubehandlet blive fatal. *H. pylori* er sammen med NSAID og salicylater de kendte årsager til mavesår. (1) Det er vigtigt at få diagnosticeret en mulig *Helicobacter*-infektion og få den eradikeret, da man, såfremt denne er årsagen, vil blive helbredt for sin mavesårssygdom. Eradikationen består af PPI og to typer antibiotika i kombination. Den er let tilgængelig og med risiko for nogle relativt lette bivirkninger. (4)

I 2009 kom DSAM med en klinisk vejledning (2) om dyspepsi, omhandlende diagnostik og behandling. Denne vejledning anbefaler, at man hos patienter under 45 år og uden alarmsymptomer starter udredningen af dyspepsi med en diagnostisk test for *H. Pylori*. Tidligere har man brugt en serologisk test, som desværre ikke kan bruges som kontrol af behandlingen. Man er derfor gået over til ureapusteprobe eller fæces antigen test. Af lægehåndbogen (4) fremgår det, at ureapusteprobe er den diagnostiske guldstandard blandt de non-invasive diagnostiske tests og at fæces antigen-test er et udmærket og ligeværdigt alternativ. I Danmark er udbuddet af non-invasive tests for *H. Pylori* meget varieret. Region Nord har i 2012 skiftet fra fæces antigen-test til ureapusteprobe, mens man i Region Midt har skiftet fra ureapusteprobe til fæces antigen-test i løbet af 2015 og 2016. I Region Nord og Midt bliver prøverne analyseret på et centralt sygehus, hvorimod man i Region Syd analyserer prøver på flere forskellige sygehuse og ikke alle sygehuse tilbyder samme diagnostiske test. Således afspejler det varierede udbud af diagnostiske tests i Danmark, at litteraturen ikke anbefaler én guldstandard.

Det er vores kliniske erfaring, at der er stor variation i, hvordan de enkelte praktiserende læger griber patienter med dyspepsisymptomer an. Det er vores opfattelse, at på trods af, at der findes en klinisk vejledning om emnet, er der en stor usikkerhed blandt lægerne for, hvornår man skal lave

diagnostiske tests og hvorfor. Vi oplever, at udbuddet af forskellige non-invasive diagnostiske tests regionerne imellem kan være med til at komplicere en ellers simpel behandlingsvejledning.

Endvidere ser vi mulighed for forskel i compliance hos både ordinerende læge og ved patienterne, da der er stor forskel i de to prøvetagningsmetoder.

Ved ureapustepróven er der tre muligheder. Enten kan den foretages hjemme hos patienten, ved egen læge eller ved at patienten foretager testen på laboratoriet i sygehusregi. Próven foretages ved, at man initialt puster i et rør eller en pose til tiden 0. Derefter indtager man enten en tablet eller en væske med ¹³C-mærket urea. Efter en bestemt tid, skal man puste i et nyt rør eller pose igen. Tidsintervallet i mellem de 2 pust varierer afhængigt af producenten. Próven skal derefter indsendes til laboratoriet og analyseres. (5)

Fæces antigen testen foretages ved at patienten får et fæcesrør med opsamlings ske med hjem, for derefter at udføre próven og enten indsende próven samme dag til laboratoriet eller aflevere próven ved den praktiserende læge, som så indsender próven. (6)

Formål:

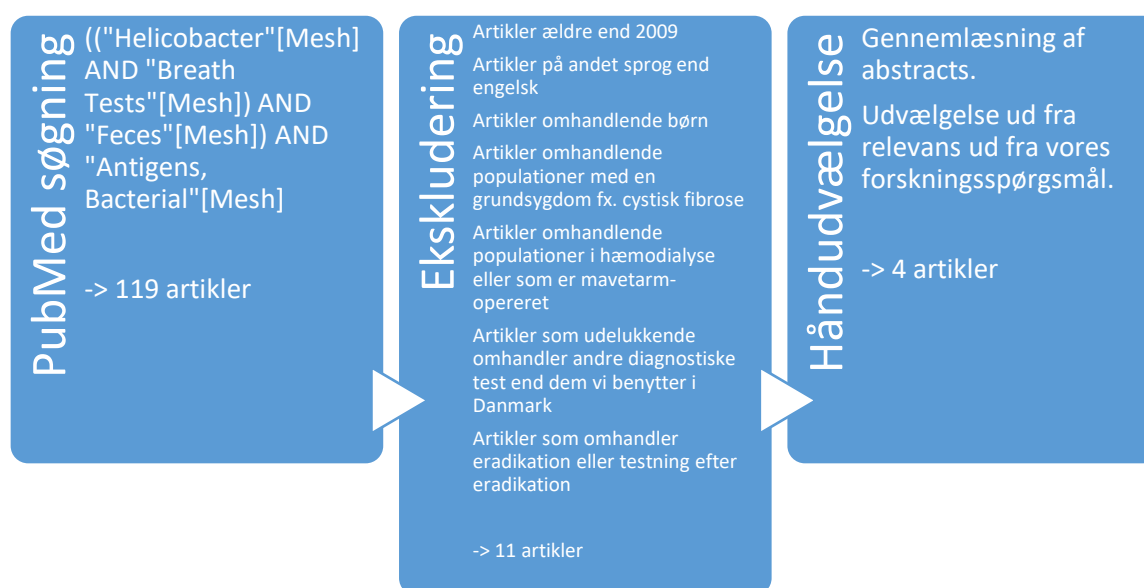
1. Vi vil ud fra et litteraturstudie undersøge evidensen for den diagnostiske værdi af ureapustepróven, som benyttes i Danmark og vurdere om denne er forskellig fra den diagnostiske værdi af fæces antigen-test for *Helicobacter Pylori*, som benyttes i Danmark. I projektet fokuseres udelukkende på voksne patienter.
2. Desuden vil vi ud fra en dataindsamling via regionale databaser undersøge, om der er forskel i antallet af diagnostiske *H. pylori* tests som de praktiserende læger rekvirerer i forhold til regionsstørrelse, alt efter om regionen udbyder ureapustepróve, fæces antigen-test eller begge dele.

Metode:

Litteraturstudie:

I første del af opgaven vil vi studere litteraturen som er fremkommet siden DSAM's dyspepsi vejledning i 2009. Vi har benyttet Pubmed til at fremsøge relevante artikler. Vi har søgt med følgende søgeord: (("Helicobacter"[Mesh] AND "Breath Tests"[Mesh]) AND "Feces"[Mesh]) AND "Antigens, Bacterial"[Mesh]. Ved denne søgning kom vi frem til 119 artikler. Derefter ekskluderede vi artikler som var ældre end 2009 eller var skrevet på andet sprog end engelsk. Desuden blev artikler omhandlende børn eller populationer, hvor man ønskede at undersøge patienter med en samtidig komorbiditet, fx cystisk fibrose eller patienter i hæmodialyse også ekskluderet. Artikler som kun omhandlede eradikation eller testning efter eradikation ekskluderes. Derudover beskrev

nogle artikler andre non-invasive tests, som ikke benyttes i Danmark. Disse blev derfor også ekskluderede. På denne måde endte vi med 11 artikler. Disse 11 artiklers abstracts er derefter gennemlæst af os alle tre og ud fra denne gennemgang er de fire mest relevante artikler, i forhold til vores forskningsspørgsmål, medtaget i denne opgave. Tre artikler er fravalgt, da de sammenligner forskellige nye laboratorieanalysemetoder til fæces antigen og ikke sammenligner med ureapusteproven, en artikel ud over disse omhandler PCR analyse af forskellige testformer inklusiv fæces antigen og ureapusteprove. En artikel er fravalgt, da den vurderer den bedste test ved epidemiologiske studier. Disse studier har ikke samme krav til sensitivitet og specificitet som kræves ved screening af en risikogruppe. I vores opgave udgøres risikogruppen af personer med dyspepsisymptomer. En artikel er valgt fra fordi den omhandler PPI-behandlingens mulige påvirkning af fæces antigen testen. En artikel udelukkes, da den er en kommentar til en tysksproget artikel.



Vi ved, at vi udelukker en del artikler, som kunne være relevante ved at benytte AND i vores søgning. Vi forventer dog, at disse artikler fremgår af referencelisterne i vores oversigtsartikler. Via referencelisterne har vi fundet flere metaanalyser, som netop kun beskæftiger sig med den ene af de diagnostiske tests. Vi har valgt at afgrænse på denne måde, da vi også ønskede at lave et datastudie og vores tidsperspektiv var begrænset.

Datastudie:

Anden del af opgaven består af dataindsamling fra regionernes forskellige klinisk biokemiske og mikrobiologiske afdelinger samt Statens Seruminstitut. Vi har via regionale kliniske vejledninger, elektroniske laboratoriehåndbøger samt forløbsbeskrivelser fra sundhed.dk fundet frem til, hvilken test, der tilbydes i den pågældende region og hvem der analyserer den. Der er derefter taget

telefonisk kontakt til den pågældende forskningsansvarlige eller ledende overlæge. De er blevet forelagt vores forskningsspørgsmål og spurgt, om de vil være behjælpelige med at udlevere data om antal udførte non-invasive H. pylori tests årligt gennem de sidste 5 år, fra primo 2012 til ultimo 2016. Alle afdelinger har derefter fået en mail med præcisering af vores formål, vores specifikke dataønske samt en forespørgsel om deres aktuelle analysemetode.

Vi grupperer efterfølgende data regionsvis, da deri nogle regioner er flere kliniske afdelinger med analysearbejde. Endvidere udfører Statens Seruminstitut analyser for flere regioner. Da befolkningstallet i hver region kun vil ændre sig marginalt i løbet af en 5 års periode, vælger vi at benytte 4. kvartal 2016 som grundlag for populationen uden at tage hensyn til, at vores data dækker flere årrækker.

Vi vil sammenligne regionerne på baggrund af, om de laver fæces antigen test, ureapusteprov eller begge dele. Vi har indhentet absolutte tal pr. år fra de forskellige analyserende enheder i hver region. Såfremt der er flere analyserende enheder lægges disse tal sammen, således der kun fremgår ét tal fra hver region. I de regioner, hvor der er flere forskellige testmuligheder, vil vi dels se på det samlede antal udførte tests, men også se på fordelingen af de specifikke test. For at kunne sammenligne regionerne imellem udregner vi et relativt tal pr. 10.000 indbyggere.

Endvidere vil vi se på de regioner, hvor man har skiftet diagnostisk test inden for den seneste årrække, om dette har betydning for antallet af udførte tests. Vi har på baggrund af dette ydermere spurgt Region Midt og Nord om data fra perioden primo 2003 og til ultimo 2011. Dette på baggrund af, at vi troede det var i denne periode at den diagnostiske test var blevet ændret.

Region Hovedstaden	Hvidovre <ul style="list-style-type: none"> • Amager • Glostrup 	Fæces antigen	ELISA
	Herlev <ul style="list-style-type: none"> • Hillerød 	Fæces antigen	ELISA
	Rigshospitalet	Fæces antigen	Sender alle prøver til SSI
Region Sjælland		Fæces antigen	Ukendt
Region Syddanmark	Svendborg + OUH	Ureapusteprov	Infrarød spektroskopi
	Vejle + Sygehus Lillebælt	Ureapusteprov	Infrarød spektroskopi
	Sønderjylland	Fæces antigen	ELISA
	Esbjerg	Fæces antigen	ELISA
Region Midt		Fæces antigen	ELISA
Region Nordjylland		Ureapusteprov	Infrarød spektroskopi
SSI		Fæces antigen	ELISA

Tabel 1: Testmetoder og hvordan de analyseres i Danmark.

Resultater:

Litteraturstudie:

Accuracy of Diagnostic Tests for Helicobacter pylori: A Reappraisal (Calvet et al.), 2009 (7)

Artiklen er bygget op om et prospektivt diagnostisk test-studie, hvor man vil sammenligne akkuratessen af invasive og noninvasive tests i en stor gruppe af dyspeptiske patienter. Der indgik 199 dyspeptiske patienter, som ikke tidligere har været behandlet for H. pylori infektion. Studiet er udført på en spansk population og alle er både invasivt og noninvasivt undersøgt på den samme ambulante klinik. Patienterne blev bedt om at stoppe PPI behandling 2 uger før undersøgelse og antibiotikabehandling 4 uger før. Patienterne blev bedt om at medbringe en fæcesprøve på dagen for endoskopien. En ureapusteprobe blev udført inden endoskopien. Ved endoskopien blev der taget 3 antrumbiopsier, hvoraf den ene blev benyttet til HUT og de to andre til histologisk undersøgelse. Forfatterne valgte, at en patient var inficeret med H. pylori, såfremt mindst 2 diagnostiske tests ud af 4 var positive. De forskellige testoperatører var ikke informerede om de andre testresultater. Fæces antigen testen blev foretaget ved monoklonal enzyme immunoassay (EIA).

¹³C-ureapusteproven blev analyseret ved infrarød spektrofotometri og der var cut-off værdi på $\geq 2,5\%$ foreneligt med et positivt resultat. Cut-off værdien på 2,5% gav en rate af falsk positive resultater, der var højere end forventet. Derfor udførtes 2 post hoc analyser. En analyse af det infrarøde spektrofotometer med 120 yderligere patienter. De 120 ureapusteprover undersøges med 2 forskellige spektroskopiske metoder samt med og uden tilsætning af citronsyre til den indgivne ¹³C-ureapusteprobe. Spektrofotometerundersøgelserne gav ingen mistanke til fejlkilder og ingen antagelse om at tilsætningen af citronsyre gør en signifikant forskel i testresultatet. Man foretog også en ny statistisk analyse, som beregnede en mere optimal cut-off værdi for ureapusteproven. HUT udførtes efter producentens anbefalinger med mucosa-biopsier. Biopsierne til histologi blev farvet med Giemsa-farvning og vurderet af to patologer med speciale i mave-tarmsygdomme.

Blandt de 199 patienter havde 107 positiv HUT, 107 positiv histologi, 108 positiv fæces antigen test og 149 positiv ureapusteprobe. Ud fra forfatterens guldstandard med mindst 2 positive resultater blev 118 patienter anset for at være inficeret med H. pylori. Ved brug af den anbefalede delta cut-off værdi på 2,5% for ureapusteprobe fandt man 32 falsk positive (21,5%), som havde positiv ureapusteprobe, men ikke andre positive tests. Dette medfører en sensitivitet på 99,2%, men en lav specificitet på 60,5%. For både HUT og histologi var sensitiviteten 91% og specificiteten 100%, mens fæces antigen testen havde en sensitivitet på 90% og specificitet på 98%. Der blev ikke fundet nogle statistisk signifikante forskelle mellem de tre tests, kun ureapusteproven havde statistisk signifikant lavere specificitet.

Med den nye beregnede cut-off værdi for ureapusteprobe havde kun 113 en positiv test. Dette

medfører, at kun 113 opfylder guldstandarden med mindst 2 positive tests. Ændringen af cut off værdien til 12 % medførte en specificitet på over 96% og tæt på 100 % positiv prædiktiv værdi. Sensitiviteten fremgår ikke af artiklen.

I studiet fandt forfatterne ingen statistisk signifikante forskelle mellem de 4 tests efter den nye cut-off værdi for ureapustep prøven.

Helicobacter pylori infection – recent developments in diagnosis (Lopes et al.) juli 2014 (8)

Dette studie er en oversigtsartikel, som præsenterer en omfattende oversigt over de store fremskridt, der er sket frem til 2013 indenfor diagnosticeringen af Helicobacter pylori infektion. De fokuserer på følgende testmodaliteter: endoskopi, histologi, dyrkning af bakterier, ureapustep prøver, serologi, fæces-antigen test og molekylære metoder.

Vi har udelukkende valgt at fokusere på den del af artiklen, hvor man gennemgår de modaliteter som vi i vores problemstilling ønsker at belyse: ureapustep prøve og fæcesantigentest.

Ureapustep prøve:

Forfatterne konstaterer, at pustep prøven af typen 13 C-urea (13C-UBT) er en af de mest pålidelige tests til diagnosticering af H. pylori-infektion hos voksne og at den har en høj sensitivitet (88% - 95%) og specificitet (95% -100%), når den bruges til voksne. Med den mest udbredte protokol (med citronsyre og 75 mg urea), opnås fremragende nøjagtighed, når respirationsprøver indsamles 10-15 min efter urea indtagelse. Det har vist sig at være meget vanskeligt at fastslå en cut-off værdi, fordi den skal tilpasses forskellige faktorer, såsom testmåltid, dosis og type urea. Positive og negative resultater har vist sig at have en tendens til at placere sig uden for området mellem 2 og 5 og en ændring i cut-off værdien inden for dette område mener man ikke vil have den store påvirkning af den kliniske nøjagtighed.

Fæces antigen test:

I artiklen finder forfatterne, at den gængse praksis er, at fæces antigen test normalt anbefales, når ureapustep prøven ikke er tilgængelig. Udover at være non-invasiv er fordelene ved at anvende denne metode, at der ikke er et krav om at have dyrt udstyr og medicinsk personale til rådighed samt at indsamlingen af prøven hjemmefra er nemmere.

Studiet fandt en metaanalyse fra 2006, som afslørede, at den globale sensitivitet og specificitet for fæces antigen testen ligger på henholdsvis 94% (95% CI: 93-95) og 97% (95% CI: 96-98) respektivt. (7)

Diagnosis of Helicobacter pylori infection: Current options and developments (Wang et al.)

Oktober 2014 (10)

Artiklen er en oversigtsartikel, der redegør for de nuværende muligheder og udviklingen inden for diagnostiske tests for H. pylori samt deres anvendelsesmuligheder afhængig af klinisk kontekst. Baggrunden for artiklen er, at ventrikelcancer er den tredje største cancerrelaterede dødsårsag i verden og at H. pylori infektion er årsag til 74,7% af alle ventrikelcancerne placeret udenfor cardia ventriculi.

I artiklen gennemgås systematisk de invasive og noninvasive tests. De invasive tests behandlet i artiklen er endoskopisk billeddannelse, histologi, hurtig urease test, dyrkning og molekylære metoder. De noninvasive tests er ureapusteprobe, fæces antigen test, serologi og molekylære undersøgelser. Serologi er jo en blodprøve, men bliver kategoriseret med de non-invasive, da den ikke indebærer gastroskopi.

Ureapusteprobe:

Ureapusteprobe er blevet brugt i næsten 30 år og den gængse opfattelse er, ifølge forfatterne, at den stadig er mest populære og akkurate af de noninvasive tests, som ydermere kan anvendes efter eradikationsbehandlingen. Sensitiviteten og specificiteten er næsten 95% under standardiserede procedurer. En nylig publiceret metaanalyse fra 2015 med 3999 patienter i 23 studier (8) poolede resultaterne og fik en sensitivitet på 96% (95%CI: 0,95-0,97) og specificitet på 93% (95%CI: 0,91-0,94). Der er dog en øget risiko for falsk negative resultater ved værtsfaktorer såsom brug af H₂-receptor antagonist, PPI, antibiotika, aklorhydri og forekomst af blod.

Den diagnostiske præcision af ¹³C-ureapusteprobe og ¹⁴C-pusteprobe er ens og begge tests kan anses for guldstandard blandt de noninvasive test. Grundet stråling er ¹³C-ureapusteproven at foretrække, selvom strålingen ved ¹⁴C er lavere end baggrundsstrålingen.

Man har diskuteret, om den oprindelige cut-off værdi for "delta over baseline" (DOB) på 5,0‰ til at skelne mellem H. pylori positive og negative resultater skulle ændres til 3,0-3,5‰, da dette kan gøres uden at ændre på sensitiviteten eller specificiteten og testen desuden bliver mere akkurat.

Fæces antigen test:

Lige som i artiklen fra Lopes vurderer Wang fæces antigen testen ud fra samme globale metaanalyse fra 2006 (7). De supplerer konklusionen med, at der kan vælges mellem to forskellige analysemetoder, "enzyme immunoassay" (EIA) eller "immunochromatography assay" (ICA) hvor der ved begge metoder, kan anvendes enten mono- eller polyklonale antistoffer. Generelt er monoklonale antistoffer mere akkurate end polyklonale antistoffer og EIA baserede tests giver mere akkurate testresultater end ICA.

I 2014 er der lavet et studie (9) som anvender en Tesmate pylori antigen (TPAg) EIA med monoklonale antistoffer som viser en sensitivitet på 92,4% og en specificitet på 100%, når den sammenlignes med RT-PCR. I et studie (10) fra 2013 sammenlignes 5 forskellige fæces antigen tests, hvor den monoklonale EIA test viser en bedre sensitivitet, 92,2%, specificitet, 94,4% og dermed en bedre akkuratess, 93,4%. ICA kan dog benyttes som en "in office" hurtig test. En ny monoklonal ICA-test er fornyelig introduceret med en sensitivitet på 91,7%, en specificitet på 100% og akkuratess på 96,6%. (11)

Fordelene ved fæces antigen tests er, at de er pålidelige og kan benyttes til 4 ugers kontrol efter endt eradikationsbehandling. Dette er påvist både i den ældre metaanalyse fra 2006 (7) og nylige studier fra 2009 (12) og 2010 (13), som viser sensitivitet på 91,6-100% og specificitet på 93,6-98,4%.

Ved fæces antigen testen er ulemperne, at de kan have svært ved at detektere H. pylori i tilfælde af atrofisk gastrit, som blandt andet ses ved ventrikelcancer. En ny polyklonal EIA test har dog lovende udsigter også i tilfælde af atrofisk gastrit.

Værtsfaktorer kan igen påvirke testen. Ud over de allerede nævnte er særligt for fæces antigen testen at øget tarmmotilitet, fx ved diarre og N-acetylcysteinbehandling også kan medføre falsk negative svar. Desuden kan transportfaktorer, som temperatur og transporttid medføre falsk negative svar.

Kontrol efter eradikationsbehandling anser forfatterne som vigtig og konkluderer at både ureapusteprobe og fæces antigen test kan anvendes ligeværdigt.

Helicobacter Pylori Infection: Diagnostic Strategies in Primary Diagnosis and After Therapy (Atkinson et al.) Juli 2015 (17)

Denne artikel er en oversigtsartikel, der redegør for den bedste håndtering af patienter med dyspepsisymptomer, som er inficerede med H. pylori. Artiklen beskriver de nye udviklinger inden for kliniske tests af H. pylori.

De kliniske tests opdeles i non-invasive og invasive tests. De non-invasive tests omfatter ureapusteproven, fæces antigen test samt serologi. Endvidere gennemgås specielle situationer ved diagnostik af atrofisk gastrit og intestinal metaplasi, bakteriel suppression forårsaget af medicin og akut gastrointestinal blødning. Slutteligt gennemgås ny forskning i form af PCR og nye endoskopiske billedteknikker.

Ureapusteprobe:

Artiklen konkluderer, at ¹⁴C-ureapusteprobe ikke bør anvendes klinisk, da denne test indebærer at patienten udsættes for en radioaktiv isotop. ¹³C-ureapusteproven forbliver den mest akkurate diagnostiske metode med en sensitivitet og specificitet på omkring 95%. Analysemetoderne

omfatter masse-spektrometri eller non-dispersiv isotop-selektiv infrarød spektroskopi. Men forfatterne forventer, at der i fremtiden vil være mulighed for let anvendelige test til brug i primær sektoren, som en ”in-office”-test.

Fæces antigen test:

Forfatterne angiver at fæces antigen testen er relativt billig og nem at foretage. Analysen af testen foretages med enzym immunoassay eller immunochromatografi, hvoraf sidst nævnte kan foretages som en hurtig test i primær sektoren, men denne mangler akkuratse. Forfatterne har dog ikke angivet sensitivitet og specificitet for de disse tests. Forfatterne angiver, at ulemperne ved testen er evt. modstand fra patienten overfor at håndtere egen afføring samt at sensitiviteten er reduceret ved diarre. Forfatterne konkluderer, at ¹³C-ureapusteprov og fæces antigen testen begge er acceptable tests i en ”test-and-treat strategi”, da de har sensitivitet og specificitet over 90 %.

Ved kontroltestning efter eradikationsbehandling er ureasepusteprov og fæces antigen test begge anvendelige, såfremt man anvender monoklonal fæces antigen test.

	Primær diagnose	Diagnose efter terapi	Sensitivitet/ specificitet	Pris	Fordele	Begrænsninger
Non-invasive						
¹³ C-ureapusteprov	+++	+++	>95% / >95%	\$\$	Pålidelig, enkel, tilgængelig, hurtig	Specialudstyr kræves til analyse
Fæces antigen	+++	+++	>95% / >95%	\$\$	Pålidelig, enkel, hurtig	Patientmodstand
IgG serologi	(+)	-	75-85% / 79-90%	\$	Tilgængelig, identificerer virulensfaktorer	Forbliver positiv efter eradikation, lav sensitivitet
Invasive						
Histologi	++	++	60-86% / >98%	\$\$\$	Rimelig sensitivitet, sekundær diagnostisk information	Høj interobserver variation, tidskrævende
Immunohistologi	(+)	(++)	>97% / 100%	\$\$\$\$	God sensitivitet, sekundær diagnostisk information	Dyr, tidskrævende
Rapid urease test	+++	(+)	80-95% / 97-99%	\$\$\$	Billigere, enkel, hurtig	Kræver høj bakteriedensitet
Dyrkning	-	+	60% / 100%	\$\$\$\$	Antibiotikaresistens profil	Begrænset tilgængelighed, langsom, teknisk udfordrende
PCR	(+++)	(+++)	Op til 100% / op til 100%	\$\$\$\$	Hurtig, antibiotikaresistens profil	Dyr, begrænset tilgængelighed, forurening, tilstedeværelse af polymerase-inhibitorer

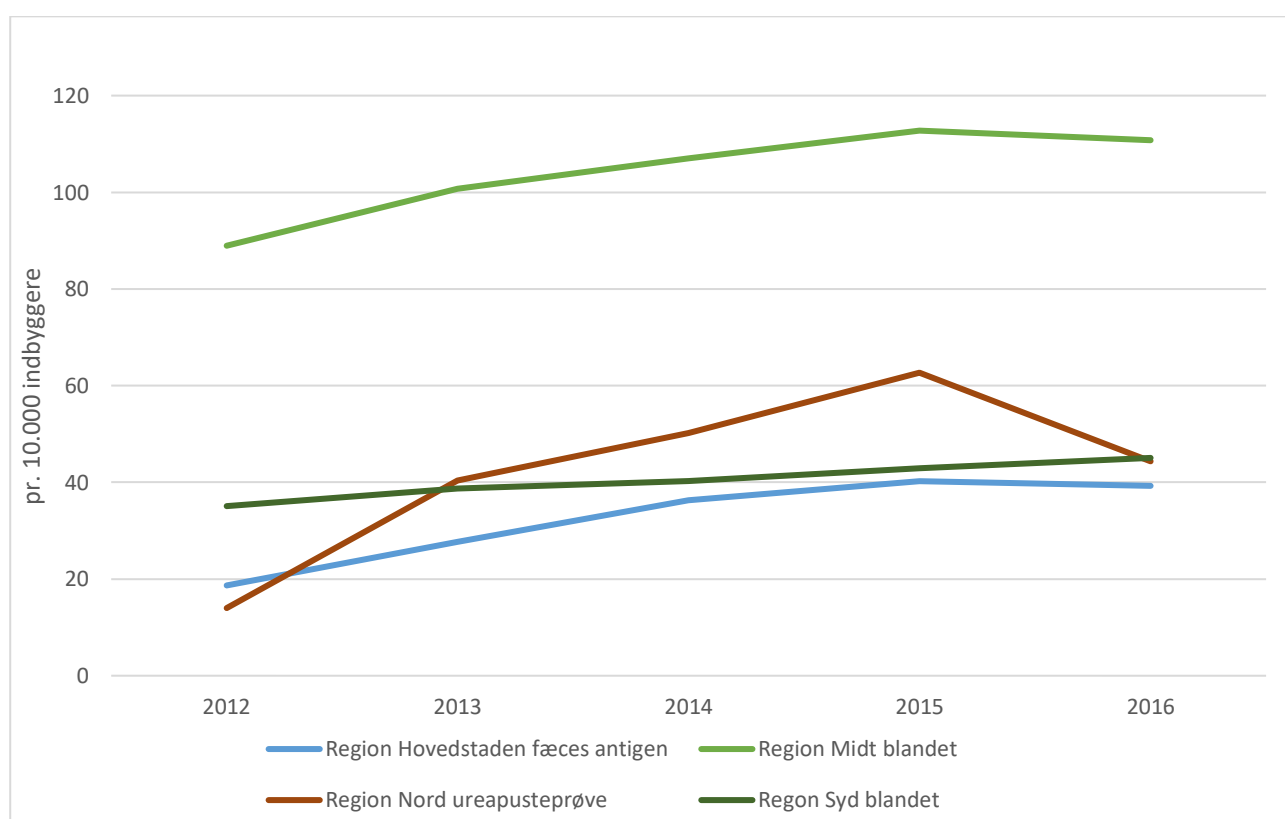
Tabel 2: Sammenligning af diagnostiske metoder, Atkinson. Gengivet direkte fra artiklen.

Datastudie:

	2012	2013	2014	2015	2016
Region Hovedstaden fæces antigen	19	28	36	40	39
Region Hovedstaden ureapusteprøve	-	-	-	-	-
Region Hovedstaden i alt	19	28	36	40	39
Region Midt fæces antigen	9	11	14	21	104
Region Midt ureapusteprøve	80	90	93	92	7
Region Midt blandet	89	101	107	113	111
Region Nord fæces antigen	-	-	-	-	-
Region Nord ureapusteprøve	14	40	50	63	44
Region Nord i alt	14	40	50	63	44
Region Syd fæces antigen	3	5	7	7	7
Region Syd ureapusteprøve	32	34	33	36	38
Region Syd blandet	35	39	40	43	45
Regioner i alt*	165	207	233	254	243

Tabel 3: Antal diagnostiske tests for *H. pylori* pr. 10.000 indbyggere

*Ingen data fra Region Sjælland

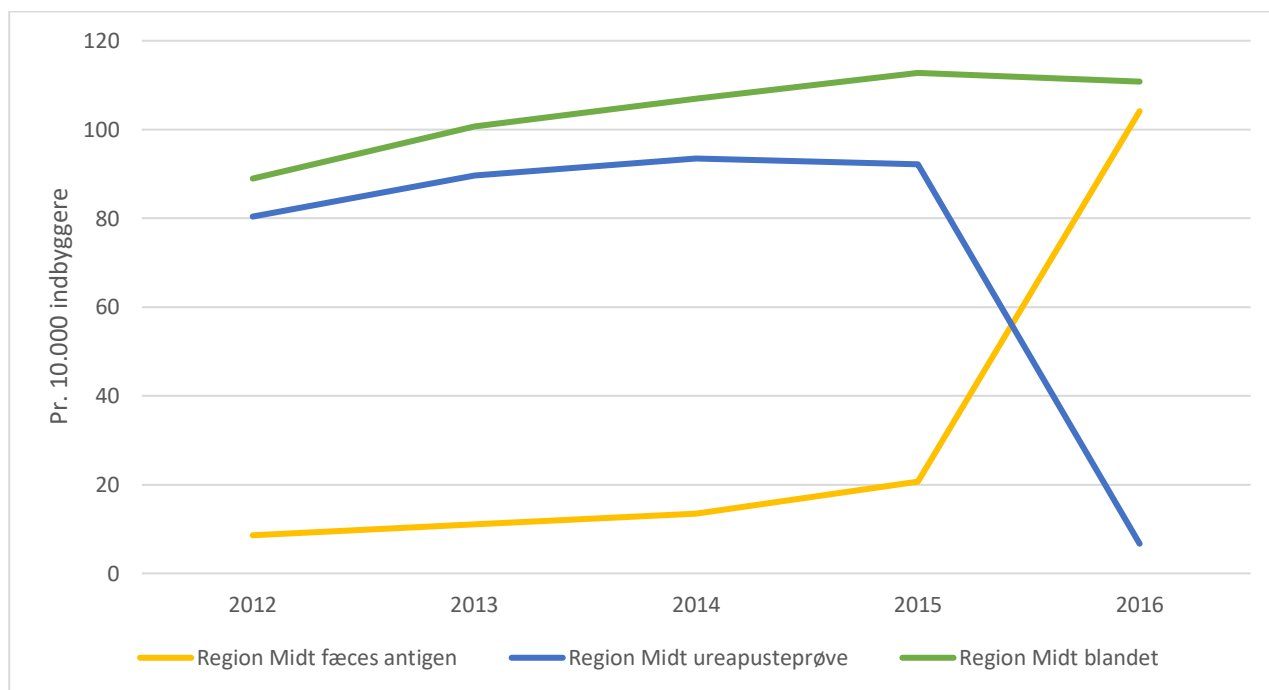


Figur 1: Diagnostiske tests for *H. pylori* i alt pr. 10.000 indbyggere. Tallene stammer fra tabel 3.

I vores dataindsamling er det lykket os at få data fra 4 ud af 5 regioner, således har vi ingen data fra Region Sjælland. Rigshospitalet har valgt at sende alle deres prøver til SSI. Da SSI's andel af det samlede antal foretagne prøver er meget beskedent har vi valgt at gruppere og udregne som om, at alle SSI prøverne kommer fra Rigshospitalet, selvom vi godt ved at dette er en mindre fejlkilde. Da regionen ligger lavest trods denne forventede overestimering, ændrer dette ikke på vores resultater. I

Region Hovedstaden foretager man kun fæces antigen og i Region Nord foretager man kun ureapusteprov. I Region Syd er der fire hospitaler som foretager ureapusteprov, mens to hospitaler foretager fæces antigen. Region Syd optræder derfor som en blandet gruppe. I Region Midt er man i vores undersøgelsesperiode overgået fra ureapusteprov til fæces antigenest. Derfor har vi også valgt at samle disse data som en blandet gruppe i én graf i figur 1, men også lavet en anden graf (figur 2), som viser opdelingen af de to diagnostiske tests. Generelt ses en svag stigning i antallet af rekvirerede tests.

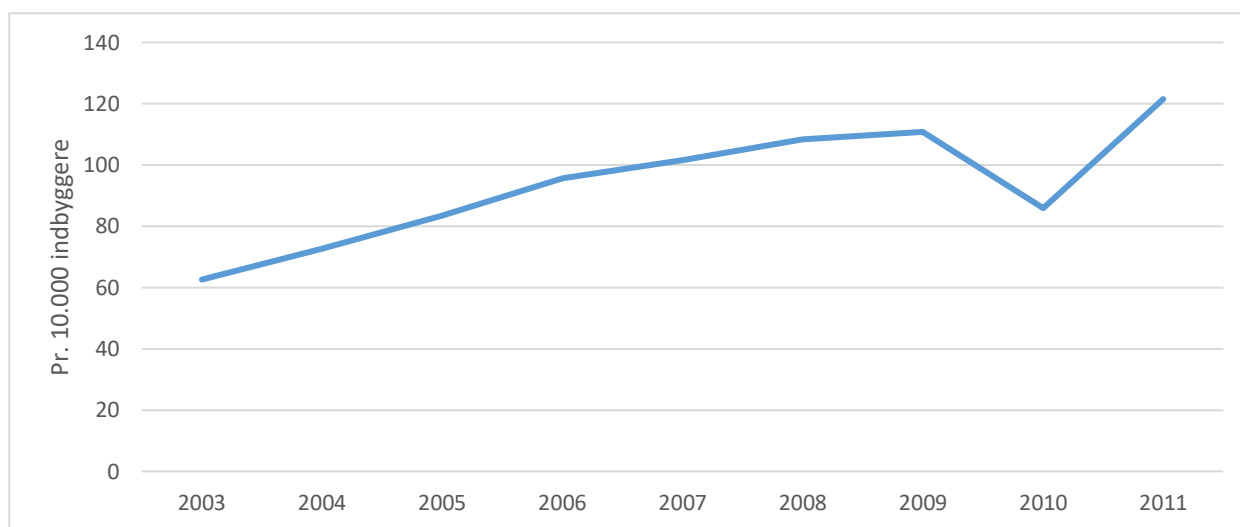
Region Nord har tidligere benyttet fæces antigen frem til 1. juni 2012, hvorefter de overgik til ureapusteprov. Vi har forsøgt at få data for antallet af bestilte fæces antigenests i fra 2003 til 2012 i Region Nord, men dette har desværre ikke været muligt. Antallet fra 2012 i Region Nord indeholder derfor kun pusteprov og er således ikke retvisende for det samlede antal prøver. Fra 2013 og frem er tallene således retvisende. Det ses af figur 1, at Region Nord, som kun benytter ureapusteprov, generelt bestiller flere diagnostiske tests pr. 10.000 indbyggere end Region Hovedstaden, som kun foretager fæces antigenest. Dog er det helt åbenlyst at Region Midt bestiller flere diagnostiske tests end de andre tre regioner, faktisk næsten halvdelen af det samlede antal bestilte diagnostiske tests.



Figur 2: Antal diagnostiske tests for H. pylori i Region Midt 2012-2016 pr. 10.000 indbyggere

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Århus Amt	63	73	84	96	102	108	111	86	122

Tabel 4: Antal pusteprov i Århus Amt 2003-2011 pr. 10.000 indbyggere



Figur 3: Antal ureapusteprover i Århus Amt 2003-2011 pr. 10.000 indbyggere

I starten af dataopsamlingen kunne vi ikke finde information om, hvornår Region Midt havde skiftet diagnostisk test. Vi havde dog en forventning om at dette var inden 2012. Vi har derfor spurgt Region Midt om tal fra 2003 til 2011, som vi forventede kunne belyse dette skifte. Det viste sig, at Region Midt er overgået fra ureapusteprov til fæces antigen testen løbende fra december 2015 og til medio 2016, hvor der ikke var flere prøvetagningskit (15).

Vi har valgt at medtage data fra 2003 til 2011, da dette kunne belyse en mulig årsag til den betydelige forskel på antallet af bestilte diagnostiske tests mellem regionerne.

Diskussion:

Litteraturstudie:

Styrker og svagheder ved studierne

Calvet et al. har både styrke og svagheder. Der er stærkt, da vi kan følge hele testmaterialet og efterregne de fleste af deres værdier. Laboranterne, der skulle analysere testene, var højt kvalificerede og blindet i forhold til de andre tests. Alle tests er udført samme dag, hvilket mindsker antallet af fejlkilder. Svagheden er, at de ændrer deres cut-off værdi, men de har forsøgt at gøre dette grundigt og med en velafprøvet metode. Det er en styrke, at de på den måde gør læseren opmærksom på, at ændringen af cut-off værdien kan få betydning for tolkningen. Dog er det en svaghed, at de ikke korrigerer deres delta værdi svarende til international standard (se nedenfor). Dette medfører nemlig, at deres cut-off værdi ikke kan overføres direkte til sammenligning med andre studier. Det er dog en styrke, at de har valgt at belyse, at der kan være et problem i forhold til producentens cut-off værdi. Det er en styrke, at patienterne har pauseret PPI i mindst 14 dage.

En anden problemstilling er at de har defineret en sikker diagnose som 2 positive tests ud af de 4

tests som blev foretaget (ureapusteprov, fæces antigen, HUT og histologi). De har ikke målt testene op imod en guldstandard, hvorfor de kommer til at undersøge hvilken test, der er mest enig med de andre tests og ikke nødvendigvis, om testen rent faktisk kan finde de, der er inficeret med H. pylori. Hvis mere end en test giver mange falsk positive resultater vil for mange patienter bliver anset som positive og derfor vil tests med færre falsk positive fejlagtigt blive anset som mindre specifikke.

Atkinson et al. er en oversigtsartikel med kun med 36 referencer. Dette er kun ca 1/3 af antallet af referencer, som de to øvrige artikler har. Da søgestrategien ikke er beskrevet ved nogle af de tre oversigtsartikler, er det svært at vurdere om det har fået de relevante artikler med, endvidere er det ikke muligt at reproducere resultatet. De har angivet tabel 2, hvori de overskueligt sammenligner de forskellige metoder på flere parametre end de beskriver i teksten, men dog uden at forklare alle deres symboler og hvordan de er nået frem til disse resultater. Ud fra tabellen får man indtryk af, at ureapusteprov og fæces antigen test er de bedste og billigste tests til at stille den primære diagnose både blandt de invasive og non-invasive, men de konkluderer til sidst at det er den kliniske setting, som er afgørende for hvilken test man skal anvende. De anbefaler dog at anvende en gastroscopisk ”hurtig urease test” som guldstandard.

Wang et al er fra Taiwan, Lopes et al. er fra Portugal, Calvet et al er fra Spanien, mens Atkinson et al er fra England. Vi har set referencelisterne igennem og alle fire artikler har referencer omhandlende asiatiske og europæiske populationer, der er kun medtaget engelsksprogede artikler.

Diskussion af litteraturstudie:

Artikel	Fæces antigen Sensitivitet	Fæces antigen Specificitet	Ureapusteprov Sensitivitet	Ureapusteprov Specificitet
Calvet et al.	90%	98%	Delta > 12%: ? Delta=8,5%: 90,3%*	Delta >12%: >96% Delta= 8,5%: 87,5%*
Lopes et al.	94%	97%	88-95%	95-100%
Wang et al.	91,6-100%	93,6-98,4%	96%	93%
Atkinson et al.	>95%	>95%	>95%	>95%

Tabel 5: Resultater af vores artikler

I den første del af vores opgave vil vi ud fra et litteraturstudie undersøge, om der er forskel på de diagnostiske værdier af ureapusteprov og fæces antigen test for H. pylori. Alle tre oversigtsartikler fremhæver ureapusteproven frem for fæces antigen testen. Lopes et al. konkluderer, at ureapusteproven er en af de mest pålidelige tests til diagnosticering af H. Pylori. På baggrund af flere parametre så som enkelthed, sikkerhed, udsøgt akkuratess både til diagnose og kontrol efter

eradikation samt god tolerance og økonomi gør systematisk anvendelse af denne test tilrådelig. Lopes et al. angiver, at de finder en test præcis nok, hvis sensitiviteten og specificiteten er over 90%. Ud fra deres resultater opnår ureapustepróven dog ikke altid sensitivitet over 90%, hvorfor forfatterne modsiger sig selv. Atkinson et al.'s vurderer også at sensitiviteten og specificiteten skal være over 90% og de konkluderer derfor at ureapustepróven og fæces antigen testen begge er acceptable i en "test-and-treat strategi". Wang et al. angiver, at ureapustepróven er guldstandard blandt de non-invasive tests, da denne har været anvendt i næsten 30 år og vurderes til at være den mest akkurate non—invasive test. Vi vurderer det dog som et dårligt argument at vælge en test som guldstandard blot fordi vi har kendt testen i 30 år og som yderligere er baseret på en sensitivitet og specificitet, som kun kan opnås under standardiserede procedurer.

Vores vurdering er, at ureapustepróven har en del fejlkilder. Såfremt testen ikke udføres fuldstændig efter producentens standard, vil dette kunne påvirke sensitiviteten og specificiteten. I Danmark kan man i nogle regioner få testsættet med hjem og proceduren er derfor ikke med sikkerhed standardiseret. Desuden kan det faktum om patienten er fastende eller ikke-fastende sandsynligvis også påvirke testen (15).

En vigtig problemstilling ved ureapustepróven omhandler cut-off værdien. Den standard procedure som producenten anbefaler er vigtig at følge, da blandt andet mængden af indtaget urea og tidspunktet for anden del af pustepróven kræver forskellige cut-off værdier (15). Calvet et al. blev overraskede over usikkerheden af ureapustepróven og konstaterede, at producentens cut-off værdi var blevet sat ud fra undersøgelse af få patienter i Japan og aldrig var blevet re-testet. Calvet et al. benytter en cut-off værdi, som er beregnet ud fra de to prøver som patienten foretager, hvor imod Wang et al. benytter en cut-off værdi, som yderligere er korrigeret ud fra en international standard (Pee Dee Belemnite, PDB). De to tal kan derfor ikke direkte sammenlignes, da de ikke er udtryk for samme værdi. Calvet et al. finder, at cut-off værdien fra fabrikanten på 2,5% giver en stor andel af falsk positive. Calvet et al. tester dog ikke testen, men validiteten i forhold til tre andre testmodaliteter, hvilket kan medføre en forkert antagelse omkring de falsk positive. Wang mener, at cut-off værdien kan ændres fra 5 til 3,0-3,5% uden at dette har indflydelse på sensitiviteten eller specificiteten. Wang finder at testen bliver mere akkurat ved at ændre cut-off værdien. Lopes et al. er også enig i denne antagelse, men mener dog at cut-off værdien kan ændres helt ned til 2,0. De angiver ikke, hvorvidt der er tale om promille, men deres anvendte reference (18), er den samme som Wang et al. Vi må derfor antage, at der er tale om den korrigerede delta over baseline i promille, som de benytter til placeringen af cut-off værdien. Vi har som eksempel fundet frem til, at Vejle sygehus har valgt en cut-off værdi på 4,0‰. Vejle benytter en udregning, hvor der korrigeres for den internationale standard (PDB) (18). Dette er midt i det interval, som

Wang et al. har fundet frem til. Det er vores vurdering, at man skal lægge cut-off værdien, således at sensitiviteten bliver højest muligt, også selvom man så må give køb på specificiteten.

De tre oversigtsartikler, som vi analyserer, har ikke medtaget det prospektive studie af Calvet et al på trods af at det er det ældste. Man kan diskutere, om dette skyldes den manglende standardisering af cut-off værdien, som ikke muliggør sammenligning med deres øvrige referencer. Calvet har dog skrevet andre artikler, som der bliver refereret til i Wang (13) og Lopes (17).

Calvet et al. har ud fra deres beskedne populationsstørrelse på 120 patienter i post hoc analysen ikke kunnet bekræfte, at tilsætningen af citronsyre gør en forskel for testresultatet, men de anbefaler at man tilsætter citronsyre som anbefalet i den europæiske standard protokol. I Region Nord, hvor man kun laver pusteprov, har man ikke tilsat citronsyre, men anbefaler, at man drikker et glas juice sammen med testpulveret. Calvet et al. kan med deres studie ikke med sikkerhed påvise om der er behov for tilsætning af citronsyre til testkittet for at give mere præcise resultater, men de anbefaler det indtil der er foretaget yderligere studier. Wang et al. konstaterer at ureapusteproven efter eradikationsbehandlingen medfører en høj rate af falsk positive, helt op til 52,9%.

Vi mener at der er for mange usikkerheder ved ureapusteproven som skal belyses nærmere. Dette gælder både tilsætningen af citronsyre, cut-off værdien og den høje risiko for falsk positive.

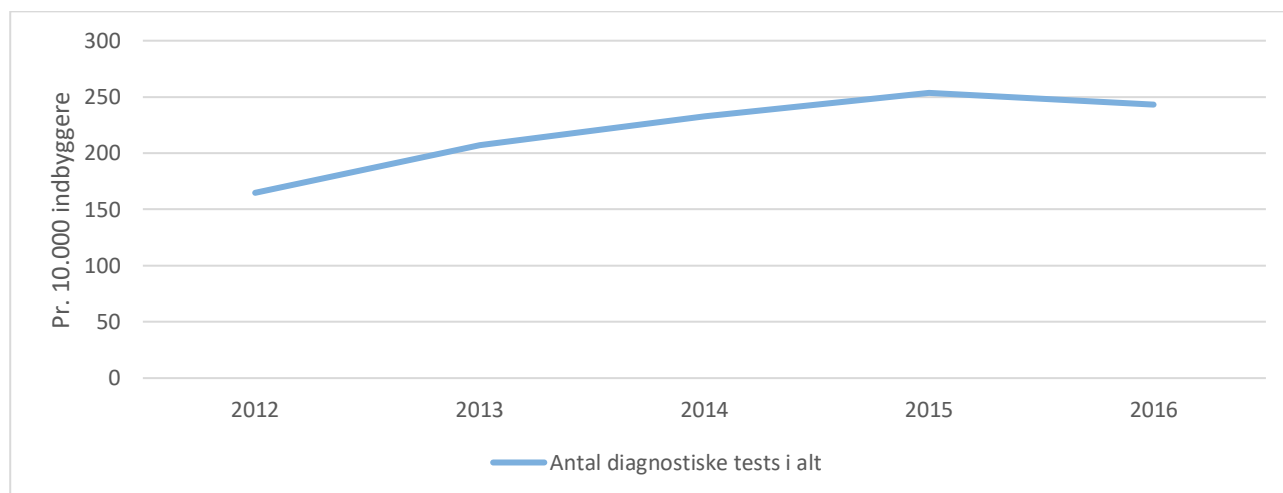
Fæces antigen testen er vurderet til at have en global sensitivitet på 94% og en specificitet på 97%. Lopes et al. påpeger vigtigheden af at udvælge det relevante ELISA-assay til undersøgelse af fæcesprøven for at få akkurate resultater. Atkinson et al. vurderer at nogle patienter vil modsætte sig en diagnostisk test, hvis det indebærer en fæcesprøve. Denne mistanke havde man også i Danmark inden man indførte iFobt (screening for blod i afføringen), men det har vist sig, at der var større tilslutning end man turde håbe på til denne diagnostiske test. Der er sandsynligvis nogle befolkningsgrupper også i Danmark, som vil have det svært ved at foretage en afføringsprøve. Man kan så diskutere om dette skal medføre at man rent organisatorisk burde tilbyde pusteprov til denne gruppe patienter eller om man blot skal tilbyde gastroskopi. Rent fagligt vil modstand mod en afføringsprøve dog ikke være indikation for en gastroskopi frem for en pusteprov til denne patientgruppe. Man kan dog overveje om denne patientgruppe bedre kan samarbejde til at foretage en ureapusteprov.

Det anbefales i laboratoriehåndbøgerne (6), at fæces antigen testen bliver modtaget på laboratoriet dagen efter at testen er udført. Testen kan dog opbevares på køl i 3 døgn. Vi har ikke kunne finde årsagen til, at det er nødvendigt at analysere testen så hurtigt, men med de forlængede postleverings tider, som vi har set gennem den seneste tid, kan dette være en årsag til fejl. Grundet denne betragtning har flere praksis valgt at patienten udfører testen hjemme, men afleverer testmaterialet i klinikken, således det kan sendes med intern post.

I alle 4 artikler finder de det vigtigt, at en diagnostisk test har en sensitivitet og en specificitet er over 90%, men gerne så tæt på 95% som muligt. Vi er enig med forfatterne i, at dette er en vigtig forudsætning for at man kan anbefale en test til screening af dyspepsi-patienter. Sensitiviteten er som ovenfor nævnt vigtigst efter vores vurdering, da den behandling vi vil udsætte patienten for har lav komplikations- og bivirkningsprofil. Dette skal ses i lyset af den risiko for ulcus eller cancer en uerkendt H. pylori infektion kan medføre.

Datastudie:

I den anden del af vores opgave vil vi ud fra en datasøgning via regionale databaser undersøge om der er forskel i antallet af diagnostiske tests, som bliver rekvireret afhængigt af, hvilken diagnostisk test regionen udbyder. Manglen på dataresultater bærer desværre præg af, at data skulle trækkes fra hvert undersøgelsessted og af en forskningsansvarlig overlæge, som selv skulle finde tid til dette. Dette medfører at vi ikke kan udtale os nationalt, da vi mangler data fra én region.



Figur 4: Antal diagnostiske test i de 4 regioner pr. 10.000 indbyggere

Såfremt man medregner alle fæces antigenest fra SSI til Region Hovedstaden, hvilket naturligvis ikke er en korrekt antagelse, foretager Region Hovedstaden 39 tests pr. 10.000 indbyggere i 2016. Region Nord foretager 44 tests pr 10.000 indbyggere, hvorimod Region Midt foretager 111 tests pr. 10.000 indbyggere. Når man kigger på det samlede antal bestilte diagnostiske tests i de fire regioner, hvor vi har data fra, kan man se at der sker en svag stigning i antallet. Man kan overveje om dette skyldes, at dyspepsivejledningen er udkommet nogle år tidligere i 2009 og derfor gør de praktiserende læger mere opmærksomme på vigtigheden af en "test-and-treat" strategi.

Når man kigger på figur 1 ses det, at der er en generel stigning over perioden af antallet af rekvirerede tests. Dette ses uanset om der kun findes én testmodalitet eller om der er flere valgmuligheder inden for samme region. Vi havde en forventning om at regioner som tilhørte den blandede gruppe ville foretage færre tests end en region som kun havde én valgmulighed, da dette forenkler overblikket for den praktiserende læge. Dette viser sig dog ikke at være en korrekt

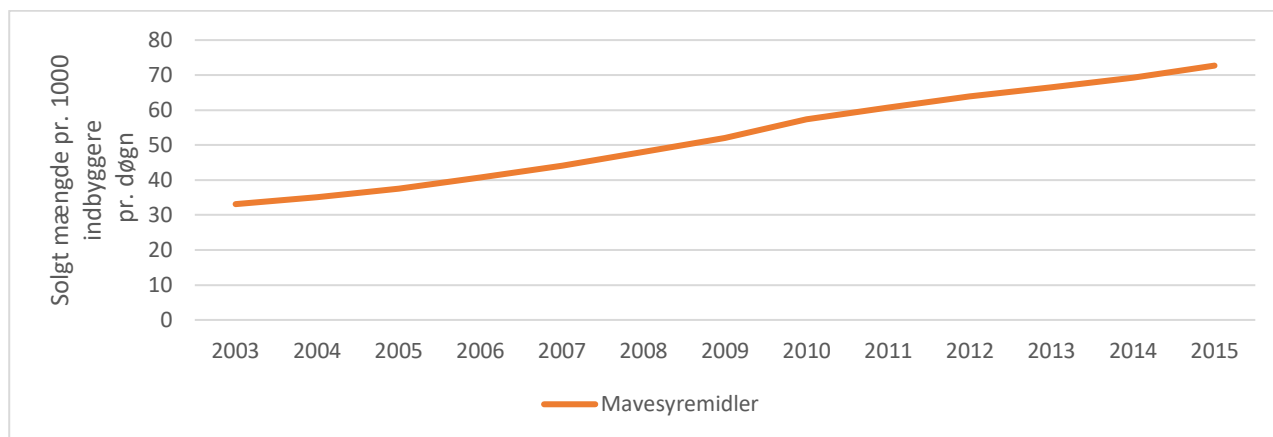
antagelse. Der ses et mindre fald hos alle regionerne i 2016, men vi kan være tvivlende overfor om vi har antallet af rekvirerede prøver for hele 2016. Fremtidige undersøgelser vil kunne vise om kurven reelt er knækket eller om der fortsat ses en stigning. Vi kender ikke til organisatoriske årsager til faldet.

Vi havde en forventning om at kunne se en forskel i antallet af rekvirerede prøver, som et eventuelt udtryk for compliance til de to testmodaliteter. Denne compliance henfører både til patienterne som skal udføre testen, men også til de praktiserende læger, som skal informere patienten om prøvetagningsmetoden. Vi forventede at se forskel mellem de regioner, som udelukkende tilbød enten ureapustepróven eller fæces antigen testen. Region Nord har en lidt højere andel af rekvirerede antal pustepróver i forhold til Region Hovedstaden, som benytter fæces antigen, men forskellen vurderes ikke at være så stor at vi kan konkludere at compliance til ureapustepróven er bedre end til fæces antigen testen.

Århus står for en meget stor andel af de rekvirerede diagnostiske tests i Region Midt. I 2016 blev der rekvireret 10002 ureapustepróver ud af et samlet antal på 12373 diagnostiske tests, hvilket svarer til knap 81%. I det tidligere Århus Amt har man gennemført en undersøgelse af prævalensen af positive første gangs ureapustepróver hos patienter med dyspepsi i primærsektoren gennem en 7 års periode (2003-2009) (16). I forbindelse med denne undersøgelse har man informeret alle praktiserende læger i det tidligere Århus Amt om guidelines i forhold til diagnosticering af H. pylori og hvordan ureapustepróve foretages, desuden har de modtaget et lille lager af ureapustepróver. I figur 3 kan man se at antallet af pustepróver stiger for hvert år, antallet fordobles næsten i løbet af perioden. Faldet i 2010 skyldtes mangel på pustepróve-kits, grundet problemer med leverancen og et deraf følgende leverandørskifte, hvorfor der var en organisatorisk begrænsning i, hvor mange próver der kunne bestilles. I 2009 udkom DSAM's vejledning om dyspepsi. Denne lægger sig tæt op af den "test-and-treat" strategi som Dahlerup et al. havde og derfor ses der formentlig ikke en yderligere stigning i antallet af pustepróver fra 2009 til 2011.

I Region Midt rekvireres næsten dobbelt så mange tests som i de andre regioner på trods af, at den østlige del af regionen i perioden har skiftet fra pustepróver til fæces antigen testen. Det ses af nyhedsbrev fra mikrobiologisk afdeling i Århus (15), at man forventer at overgå fra pustepróven til fæces antigen testen, når de allerede rekvirerede prøvetagningskit er opbrugte og man forventer derfor overgangen til at være medio 2016. Det fremgår desværre ikke af sundhed.dk, hvornår resten af Region Midt er overgået til fæces antigen testen. Vi havde en klar forventning om, at man ville kunne se en ændring i antallet af rekvirerede próver, fordi den diagnostiske test blev ændret. Men vi må konstatere at det er blevet en del af lægernes bevidsthed at benytte test-and-treat strategien og den holder de fast i også selvom at den analyserende afdeling vælger, at der skal benyttes en anden test.

Ureapusteproven kræver et specielt test-kit og efter vores forespørgsel om data fra regionerne har KBA i Svendborg konstateret, at de aldrig modtager ureapusteprover fra ca. 20% af de patienter, der får ordineret denne. Dette svarer til et årligt tab på ca. 100.000 kr. De opfordrer derfor til at der i stedet bestilles fæces antigen testen (18). Dette kan nærmere ses som et muligt udtryk for at nogle patienter har dårlig compliance ved pusteprøven.



Figur 5: Solgt mængde mavesyreimidler pr. 1.000 indbyggere pr. døgn

Af figur 5 ses den solgt mængde af både receptordineret og håndkøbs PPI, men håndkøbs andelen udgør kun 3%. Antallet af definerede døgndoser (DDD) af PPI er siden 2003 (20) steget. Man kunne forestille sig, at den stigning vi ser i antallet af diagnostiske test for H. Pylori, som ses i figur 4, kunne være årsag til stigningen i DDD. Men der er selvfølgelig også andre potentielle årsager, såsom flere nye langtidsbrugere og en stigende fedmeepidemi. Vi kan desværre ikke nå at belyse dette, da det ligger udenfor vores formål. Ud fra stigningen i DDD af PPI kan man dog ikke konkludere, om vi laver for få eller for mange non-invasive diagnostiske tests.

Grundet flere overvægtige i Danmark gennem de senere år, må man også forvente at der kan være flere patienter med dyspepsi, som derfor har behov for testning. Den stigende indvandring og flytningetilstrømningen giver anledning til en øget prævalens i Danmark, da prævalensen af H. pylori er 20% højere i denne gruppe end i baggrundsbefolkningen (4), men vi kan være i tvivl om de rent faktisk kommer til lægen og om de får foretaget en diagnostisk test. Vi kan være bekymrede for compliance til især hjemmetest-metoderne ved denne patientgruppe. Når en speciel patientgruppe har en højere prævalens kan man forestille sig at dette kan ændre på den generelle prævalens i befolkningen, såfremt der sker en smitte fra denne gruppe til befolkningen. Smittevejen for H. pylori er ikke fuldstændig klarlagt (19), men man mener at det skyldes tæt kontakt og dårlig hygiejne.

Dahlerup et al. (16) har ved deres studie i 2011 fundet en prævalens for H. pylori infektion blandt

dyspsi patienterne på 20%. Dette stemmer godt overens med den prævalens som DSAM benytter i deres vejledning fra 2009. DSAM har en formodning om at prævalensen vil falde yderligere, når vi følger vores ”test-and-treat” strategi og derfor får eradikeret flere patienter for H. pylori.

Konklusion:

På baggrund af vores litteraturstudie er vi begyndt at stille spørgsmålstejn ved ureapustep prøven. Vi finder at der er mange muligheder for fejlkilder, som kan medføre både falsk negative men også falsk positive tests. Endvidere er vi enige med litteraturstudierne i, at sensitiviteten og specificiteten skal være over 90%, hvilket ureapustep prøven ikke konsekvent har kunnet præstere. På baggrund af vores litteraturstudie vil vi således anbefale fæces antigen testen, da denne har sensitivitet og specificitet over 90% samt at den har færre potentielle fejlkilder.

Vores datastudie viser at der ud fra antallet af diagnostiske tests opgjort i relative tal på regionsniveau ikke er tegn på forskel i compliance. Der kan heller ikke ses en negativ effekt på antallet af diagnostiske tests udført i regioner med blandede diagnostiske tests, hverken samtidigt eller over tid. På baggrund af vores datastudie kan vi ikke afgøre hvilken region der udfører det antal diagnostiske tests, der er nødvendige for at finde patienterne med H. pylori infektion. Vi har ikke nogen indikation af hvor stort ”number needed to test” er i forhold til hvor mange tests vi udfører i dag. Vi kan dog tydeligt se af tallene at en god information omkring en ny strategi medfører flere diagnostiske tests end hvis man blot får udleveret en ny DSAM vejledning.

Kliniske implikationer:

Vi anbefaler ud fra vores litteraturstudie samt vores dataindsamling at klinisk praksis i Danmark ændres til at alle regioner bør udbyde fæces antigen som første valget i den diagnostiske ”test-and-treat” strategi. Såfremt at fæces antigen testen ikke kan gennemføres hos nogle patientgrupper, vil vi anbefale, at man foretager ureapustep prøven. Da man sandsynligvis ikke vil have et stort behov for at benytte denne strategi, anbefaler vi at man centraliserer analysen af ureapustep prøven. Det vigtigste element til implementering af ”test-and-treat” strategien er dog at man underviser de praktiserende læger mere grundigt end ved blot at udsende en DSAM vejledning.

Via vores studie har vi fundet, at der er behov for at der laves flere studier omkring smittevejen, indvandringen og dens betydning på både prævalensen og hvilke genotypiske stammer der findes i Danmark.

Litteraturliste

1. lægehåndbogen.dk - dyspepsi. [Online]
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mave-tarm/symptomer-og-tegn/dyspepsi/>.
2. DSAM klinisk vejledning. *Dyspepsi, Udredning og behandling af voksne med symptomer fra øvre mave-tarm-kanal*. 2009.
3. Information. [Online] <https://www.information.dk/2007/07/nobelpris-vaesentlig-opdagelse-mavesaar>.
4. Lægehåndbogen.dk - Helicobacter Pylori. [Online]
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mave-tarm/tilstande-og-sygdomme/mavesaek/helicobacter-pylori/>.
5. pro.medicin.dk diagnostika til påvisning af H. Pylori. *pro.medicin.dk*. [Online]
<http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/315343#a000>.
6. Statens Serum Institut Fæces antigen. *SSI.dk*. [Online]
<http://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/100-199/122.aspx>.
7. al., Calvet et. Accuracy of Diagnostic Tests for Helicobacter pylori: A Reappraisal. *Clinical Infectious Diseases*. 48, 2009, s. 1385-1391.
8. al., Lopes et. Helicobacter pylori infection - recent developments in diagnosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014, Årg. 20, s. 9299-9313.
9. JP, Gisberth. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of H. pylori infection: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 101, 2006, s. 1921-1930.
10. al., Wang et. Diagnosis of Helicobacter pylori infection: Current options and developments. *World Journal of Gastroenterology*. 2015, Årg. 21, s. 11221-11235.
11. M., Ferwana. Accuracy of Urea Breath test in Helicobacter pylori infection: metaanalysis. *World Journal of Gastroenterology*. 21, 2015, Årg. 1305-1314.
12. al, Okyda M et. Evaluation af a stool antigen test using a mAb for native catalase for diagnosis of Helicobacter pylori infection in children and adults. *Journal of Medical Microbiology*. 63, 2014, s. 1621-1625.
13. al, Korkmaz H et. Comparison of the diagnostic accuracy of five different stool antigen tests for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 18, 2013, s. 384-391.
14. HA, Osman. Evaluation of the Atlas Helicobacter pylori stool antigen test for diagnosis of infection i adult patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 15, 2014, s. 5245-5247.
15. R, Deguchi. Comparison of a monoclonal with a polyclonal antibody-based enzyme

- immunoassay stool test i diagnosing Helicobacter pylori infection after eradication therapy. *J Gastroenterol.* 44, 2009, s. 713-716.
16. al., Calvet X et. Accuracy of monoclonal stool tests for determining cure of Helicobacter pylori infection after treatment. *Helicobacter.* 15, 2010, s. 201-205.
17. al., Atkinson et. Helicobacter pylori infection: Diagnostic Strategies in Primary Diagnosis and After Therapy. *Dig Dis Sci.* 2016, Årg. 61, s. 19-24.
18. sundhed.dk nyhedsbrev. [Online] <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/midtjylland/almen-praksis/nyheder/meddelelser-fra-pko/meddelelser-oest/helicobacter-pylori-kma-aarhus/>.
19. al., Gisbert JP et. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection - a critical review. *Aliment Pharmacol Ther.* 20, 2004, s. 1001-1017.
20. Helicobacter Pylori Breath-test UBT. *Tilsendt pr. mail.* s.l. : Klinisk immunologi og biokemi, Sygehus Lillebælt, 2016.
21. al., Calvet X et. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter.* 2010, Årg. 15, s. 7-13.
22. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/syddanmark/almen-praksis/meddelelser/meddelelser-fyn/fyn-170215/>. *Sundhed.dk.* [Online] 15. Feb 2107.
23. Sundhed.dk Region Hovedstaden. [Online] <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/hovedstaden/almen-praksis/nyheder/regionen-informerer/analyse-ophoer-1-maj/>.
24. al., Søren Dahlerup et. First-time Urea Breath Tests Performed at Home by 36,629 Patients: A study of Helicobacter pylori Prevalence in Primary Care. *Helicobacter.* 2011, Årg. 16, s. 468-474.
25. pylori, SSI Helicobacter. SSI.dk. [Online] <http://www.ssi.dk/Service/Sygdomsleksikon/H/Helicobacter%20pylori%20infektion.aspx>.
26. medstat.dk. medstat.dk. [Online] <http://medstat.dk/>.
27. S, Som. Excretion kinetics of 13C-urea breath test: influences of endogenous CO₂ production and dose recovery on the diagnostic accuracy of Helicobacter pylori infection. *Anal Bioanal Chem.* 406, 2014, s. 5405-5412.
28. al., Gisbert JP et. Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 101, 2006, s. 848-863.
29. al., Calvet X et. Accuracy of monoclonal stool tests for determining cure of Helicobacter pylori infection.
30. Ellermann-Eriksen, Svend. sundhed.dk. [Online] 21. 12 2015. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/midtjylland/almen-praksis/nyheder/meddelelser-fra-pko/meddelelser-oest/helicobacter-pylori-kma-aarhus/>.

[praksis/nyheder/meddelelser-fra-pko/meddelelser-oest/helicobacter-pylori-kma-aarhus/](#).

Bilag 1

Region Hovedstaden	Hvidovre (+ Amager + Glostrup)	Fæces antigen	ELISA AMPLIFIED IDEIA™ Hp StAR™
	Herlev	Fæces antigen	ELISA
	Hillerød	Fæces antigen	ELISA
	Rigshospitalet, Glostrup og Frederiksberg	Sender alle prøver til SSI	
Region Sjælland	Fæces antigen (Slagelse, Nykøbing F?)		
Region Syddanmark	Svendborg + OUHOUH	Ureapusteprobe	Infrarød spektroskopi
	Vejle	Ureapusteprobe i eget hjem	Infrarød spektroskopi
	Sønderjylland	Fæces antigen	ELISA LIAISON h pylori SA (stool antigen). Kemiluminescens immunanalyse
	Esbjerg	Fæces antigen	ELISA SIMOCO diagnostics
Region Midt		Fæces antigen	ELISA LIAISON h pylori SA (stool antigen). Kemiluminescens immunanalyse
Region Nordjylland		Urea pusteprobe	C13 pusteprobe med infrarød spektroskopi
SSI		Fæces antigen	

Bilag 2

Antal analyserede fæces antigenests årligt							
	Populationsstørrelse 4. kvartal 2016		2012	2013	2014	2015	2016
Region Hovedstaden	1806249	Hvidovre • Amager • Glostrup		2119	3283	3780	3870
		Herlev • Hillerød	1089	1998	2539	2851	2783
		Rigshospitalet	Sender alle prøver til SSI				
Region Sjælland	831789						
Region Syddanmark	1217170	Svendborg + OUH					
		Vejle + Sygehus Lillebælt					
		Sønderjylland					
		Esbjerg	411	611	852	833	809
Region Midt	1302897	MidtVest	1119	1448	1760	2371	42
		Århus	0	0	0	318	13525
Region Nordjylland	587421		0	0	0	0	0

Antal analyserede ureapusteprøver årligt							
	Populationsstørrelse 4. kvartal 2016		2012	2013	2014	2015	2016
Region Hovedstaden	1806249	Hvidovre • Amager • Glostrup					
		Herlev • Hillerød					
		Rigshospitalet	Sender alle prøver til SSI				
Region Sjælland	831789						
Region Syddanmark	1217170	Svendborg + OUH	Ældre it system	Ældre it system	800	1171	1513
		Vejle + Sygehus Lillebælt	1814	1881	1791	2096	2099
		Sønderjylland	2045	2227	2264	2297	2576
		Esbjerg					
Region Midt	1302897	Praksis	10470	11679	12178	2000	
		Århus (kun KMA)				10002	870
Region Nordjylland	587421		822	2371	2947	3682	2605
SSI			0	0	0	0	0

Antal analyserede serologi undersøgelse årligt

	Populationsstørrelse 4. kvartal 2016		2012	2013	2014	2015	2016
Region Hovedstaden	1806249	Hvidovre • Amager • Glostrup					
		Herlev • Hillerød					
		Rigshospitalet	Sender alle prøver til SSI				
Region Sjælland	831789						
Region Syddanmark	1217170	Svendborg + OUH		49 Sendt til SSI	131 Sendt til SSI	139 Sendt til SSI	139 Sendt til SSI
		Vejle + Sygehus Lillebælt					
		Sønderjylland					
		Esbjerg					
Region Midt	1302897	MidtVest					
		Århus (kun KMA)					
Region Nordjylland	587421						
SSI			2264	909	594	333	200

Antal serologiske tests er endvidere opgjort og tilsendt os fra Svendborg samt SSI på trods af at dette ikke var en del af vores opgave. Tallene fremgår af tabellen ovenover. Der er således forsat enkelte praktiserende læger, som anvender denne test. Region Hovedstaden har udsendt en praksisinformation om at denne test kun har yderst begrænset diagnostisk værdi, hvorfor man nedlægger serologi-testen og i stedet henstiller til at man i stedet foretager fæces antigen test eller ureapusteprov. (19) Dette kan overvejes om dette skal overføres til landsplan.

Antallet af undersøgte pusteprov årligt i Århus Amt i perioden 2003-2011

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Århus Amt	4384	5086	5845	6697	7118	7593	7764	6020	8508