

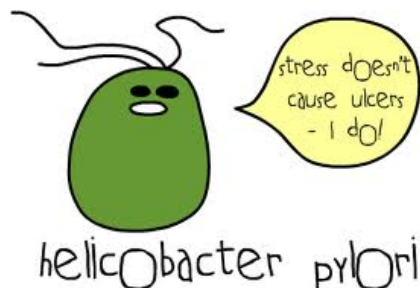


**Svenska föreningen för pediatrik gastroenterologi,
hepatologi och nutrition (SPGHN)**

Vårdprogram för *Helicobacter pylori* hos barn

Detta vårdprogram är utarbetat på uppdrag av Svenska Barnläkarföreningens sektion för pediatrik gastroenterologi, hepatologi och nutrition (ofta förkortat SPGHN). Det bygger på riktlinjerna från ESPGHAN och NASPHAN publicerade i JPGN 2011 (1) som modifierade till svenska förhållanden vid SPGHNs Workshop på Astrid Lindgrens Barnsjukhus i Huddinge 2012-02-07.

Thomas Casswall och Henrik Arnell, 2013-04-13



Vårdprogrammet publiceras på BLFs hemsida med adress: (www.gastro.blf.net) under länken vårdprogram. Synpunkter och idéer när det gäller weblayout skickar du till webmaster Mats Eriksson mats@matse.com

Innehåll

Närvarande vid Workshop Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge 2012-02-07	3
Sammanfattat	4
Epidemiologi	4
Utredning	4
Vilka bör testas?	4
Vilka bör inte testas?	4
Anamnes	5
Blodprover	5
Icke-invasiva test.....	5
Invasiva test (som förutsätter biopsitagning)	5
Endoskopi.....	6
Biopsier	6
Behandling	7
Vilka bör behandlas?	7
Behandlingsregimer	7
Terapisvikt.....	8
Uppföljning.....	9
Reinfektion och utvidgad screening.....	9
Forskning eller klinisk utvärdering	10
Behandlingsalgoritm	11
Referenser.....	12

Närvarande vid Workshop Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge 2012-02-07

Namn	Sjukhus/arbetsort
Thomas Casswall, huvudansvarig, Svensk representant i ESPGHAN:s arbetsgrupp om <i>Helicobacter pylori</i> hos barn	Stockholm (ALB)
Henrik Arnell, ordf SPGHN, medarrangör	Stockholm (ALB)
Bengt Korlén	Falun
Bernadetta Majerczyk	Eskilstuna
Björn Fischler	Stockholm (ALB)
Carola Kullberg-Lindh	Göteborg
Cinthia Linné Gubeli	Eskilstuna
Elham Dadfar	Stockholm (ALB)
Enno Schulze	Trollhättan
Eva Beijer	Stockholm (ALB)
Fredrik Lindgren	Stockholm (ALB)
Fredrik Quarles van Ufford	Uppsala/Falun
Gandom Kharrazi	Stockholm (ALB)
Gun Persson	Helsingborg
Irina Talanova	Stockholm
Jan Ejderhamn	Stockholm (ALB)
Karl Kappinen	Västerås
Lars Browaldh	Stockholm (Sachsska)
Lars Ekstav	Örebro
Lena Grahnquist	Stockholm (ALB)
Malin Ågren	Västerås
Maria van der Pals	Malmö
Alia Mikael	Hudiksvall
Natalia Mouratidou	Stockholm (ALB)
Peter Grimheden	Södertälje
Petter Malmberg	Stockholm (ALB)
Petter Åberg	Norrköping
Pia Karlsland Åkeson	Lund
Rikard Arkel	Trollhättan
Safia Ahmed Isse	Hudiksvall
Susanna Barrling	Lasarett
Suzanne Nilsson	Angered
Timo Käppi	Göteborg
Ulrika Fagerberg	Västerås
Urban Tirén	Östersund

Sammanfattat

Provtagning för att påvisa förekomst av *Helicobacter pylori* (hädanefter Hp) har ofta ingått som en del i utredning av barn med funktionella buksmärtor. Denna rutinmässiga, icke-invasiva Hp-diagnostik vid utredning av barn med funktionella buksmärtor rekommenderas inte.

Icke-invasiv Hp-diagnostik kan övervägas av barn med förstagsgradsläktingar med Hp-associerad ventrikel- eller duodenalcancer och hos barn med behandlingsrefraktär järnbristanemi där andra orsaker uteslutits, men eventuell behandling bör ske först efter bekräftande gastroskopi.

Behandling rekommenderas till barn med Hp-associerad magsårssjukdom. Behandling kan övervägas till barn med vid invasivt test påvisad Hp utan magsår, till Hp-positiva barn med behandlingsrefraktär järnbristanemi, och till Hp-positiva barn med förstagsgradsläktingar med Hp-associerad ventrikel- eller duodenalcancer.

Vid behandling mot Hp bör hänsyn tas till det aktuella resistensläget och noggrann klinisk uppföljning bör inkludera icke-invasivt test för att säkerställa Hp-eradikering.

Epidemiologi

Kolonisation med *Helicobacter pylori* sker sannolikt under de fem första levnadsåren men vissa studier tyder på en övergående infektion/kolonisation hos små barn. I en studie från södra Stockholm från 2001 var endast drygt 2 % av barnen till svenskfödda föräldrar koloniserade. Högre frekvens sågs hos barn till föräldrar födda utomlands. Trettio procent av barn till mödrar från Östeuropa, Sydamerika och Asien var koloniserade och över 60 % av barn till mödrar från Mellanöstern och Afrika (2).

Faktorer som korrelerats med ökad Hp-kolonisation är socioekonomiska faktorer som trångboddhet, familjestorlek och institutionsboende. Hp hos barn är betydligt vanligare då modern är koloniserad än då fadern är det (3-4).

Utredning

Vilka bör testas?

Den primära målsättningen med utredning av gastrointestinala symtom är att söka orsaken till symtomen och inte enbart förekomst av Hp. Symtom från mag-tarmkanalen såsom smärta, illamående och andra dyspeptiska symtom är icke-specifika och kan orsakas av olika organiska sjukdomar både innan- och utanför matsmältningssystemet. Dessa sjukdomar kan då missas, eller diagnostik och behandling kan bli försenade om icke-invasiv test för Hp-infektion är positiv och behandling mot Hp inleds. Alarmsymtom (s.k. "red flags") hos barn är dåligt utvärderade och symtom som kräkningar, ledsmärtor och nattligt uppvaknande finns både vid organiska och icke-organiska sjukdomar. Blod i avföringen, anemi, tillväxtsvårigheter och viktförlust hos barn med kroniska buksmärtor är dock indikativa varningssignaler för inflammatorisk tarmsjukdom snarare än funktionell mag-tarmsjukdom (5).

Hp-diagnostik kan övervägas vid handläggning av barn med förstagsgradsläktingar med Hp-associerad ventrikel- eller duodenalcancer, även om evidens för detta saknas.

Hp-diagnostik kan övervägas hos barn med behandlingsrefraktär järnbristanemi där andra orsaker uteslutits.

Vilka bör inte testas?

Det är inte motiverat att med icke-invasiva tester utanför epidemiologiska eller kliniska studier testa barn avseende förekomst av Hp. För närvarande saknas tillräckliga bevis för ett kausalt samband

mellan Hp-infektion och funktionell mag-tarmsjukdom, mediaotit, övre luftvägsinfektion, periodontala sjukdomar, födoämnesallergi, plötslig spädbarnsdöd, idiopatisk trombocytopen purpura och kortvuxenhet.

Anamnes

Ta en noggrann smärtanamnes enligt lokala rutiner för barn med återkommande buksmärtor. Efterfråga födelseland för båda föräldrarna. Bostadsstorlek? Hur många finns det i hushållet? Antal syskon? Har patienten delat säng med någon förälder eller syskon? Finns det andra i familjen som haft Hp eller magsår? Antal antibiotikakurer, när och vad? Tidigare Hp-behandling? Utlands- eller institutionsboende?

Blodprover

Hp-associerad järnbrist med och utan anemi finns beskriven hos barn och ungdomar i flera studier (6). Differentialdiagnostiska överväganden bör inkludera celiaki, IBD, lever- och pankreassjukdom, och prover inkl. Hb, EVF, MCV, MCH, MCHC, S-Fe, S-ferritin och CRP kan ingå.

Icke-invasiva test

- **Serologi:** Detektion av IgG- och IgA-antikroppar i serum. Används oftast i epidemiologiska studier. Är inte pålitlig i klinisk praxis och skall därför inte användas. Säger inget om aktuell infektion eller om infektionen eradikerats. Tester för att påvisa IgG- och IgA-antikroppar mot Hp i urin och saliv är inte tillräckligt pålitliga för klinisk praxis.
- **¹³C-urea breath test (UBT):** Ett pålitligt test för att påvisa förekomst av Hp. Mycket bra sensitivitet och specificitet hos barn > 6 år, men sämre specificitet hos barn < 6 år (7), dels då ev. ureasproducerande bakterier i munnen ger falsk förhöjd ureasaktivitet om barnet inte sväljer ordentligt (8), dels p.g.a. lägre distributionsvolym och annorlunda CO₂ produktionshastighet i denna åldersgrupp, vilket kan behöva justeras för (9).
- **¹⁴C-urea breath test:** Bra och billigt men då radioaktiva isotoper inte bör användas till barn är metoden inte utprovad för denna grupp.
- **Avföringstest (HpSA; stool antigen test):** Ett pålitligt test för att påvisa förekomst av Hp. Det verkar som om testen även fungerar bra hos yngre barn. Dock har de flesta pediatrika valideringsstudier inkluderat endast enstaka Hp-positiva spä- och småbarn varför kunskap om testens känslighet är begränsad i denna åldersgrupp. För barn < 2 år var känsligheten endast 55 % i en studie (10). Endast test baserade på monoklonala antikroppar är likvärdigt tillförlitliga med UBT. Tillgängliga snabbtest bör f.n. inte användas.
- **PCR-tester:** Används f.n. endast för forskning.

Invasiva test (som förutsätter biopsitagning)

- **Rapid urea test** (t. ex. RUT, CLO-test och Pylori-Tek): Snabbtest för Hp som utnyttjar dess ureasaktivitet, d.v.s. bakteriens förmåga att konvertera urea till ammoniak och koldioxid. Sensitivitet 75-100 %.
- **Odling:** Bör övervägas vid misstanke om symtomgivande Hp-infektion och särskilt vid reinfektion eller terapivikt. Ska tas inför behandling vid lokal klaritromycinresistens > 20 %. Odling har 100 % specificitet men sämre sensitivitet. Positiv odling är tillräckligt som enda test för att verifiera aktuell Hp-infektion.
- **Fluorescence In Situ Hybridization (FISH):** Ett alternativ till odling. Kan påvisa förekomst av antibiotikaresistens.
- **Histopatologi:** Utöver standard hematoxylin- och eosinfärgning (Htx) där ev. atrofi och metaplasi kan bedömas (ovanligt hos barn), begärs specialfärgning (Giemsa- eller silverfärgning) och eventuellt även immunhistokemi för Hp som framför allt används vid

coccoida former. Sensitivitet 66-100 %. De flesta patologlab utför automatiskt specialfärgning om Hp efterfrågas och inte kan ses i Htx-färgning.

- **PCR-tester:** Används f.n. enbart för forskningsstudier.

Negativt Hp-status definieras som 2 eller 3 negativa invasiva test. Om histologi och snabbtest ger olika resultat kan komplettering med UBT eller avföringstest (HpSA) utföras i efterhand.

OBS! Vänta minst **2 veckor** efter avslutad protonpumpshämmande behandling och minst **4 veckor** efter avslutad antibiotikabehandling innan såväl invasiva som icke-invasiva Hp-test görs!

Endoskopi

Vid Hp-diagnostik i samband med gastroskopi rekommenderas biopsier från både antrum (minst 2 cm från pylorus) och corpus då Hp kan förekomma fläckvis, och resistensmönster kan variera (se nedan). Sensitiviteten ökar med antalet biopsier. Vid lågt pH i ventrikeln ses vanligen flest Hp-bakterier i antrum, vid högre pH kan det vara lättare att hitta dem i corpuslemhinnan. Vid gastroskopi av barn kan också biopsier från proximala duodenum (bulbus duodeni) och esofagus övervägas för differentialdiagnostik, i enlighet med lokala kliniska rutiner.

Ren corpusgastrit är ovanligt hos barn medan pangastrit är vanligare med en mer uttalad gastrit i antrum (11). Ett typiskt makroskopiskt fynd hos Hp-positiva barn är s.k. antrumnodularitet, som ses hos nästan 85 % av de koloniserade barnen. Histopatologiska skillnader tycks finnas mellan barn och vuxna; hos barn ses t ex ofta högre Hp-densitet med samtidigt färre plasmaceller, neutrofila och eosinofila granulocyter (12). Ventrikelsår är inte ett typiskt fynd vid Hp hos barn utan bör i stället inge misstanke om annan genes (13). I en Europeisk undersökning av barn med magsårssjukdom var endast 27 % associerade till Hp (14).

Den initiala diagnostiken av Hp baseras således på antingen positiv histopatologi och snabbtest eller på en positiv odling. Vid blödande magsår är det tillräckligt med ett positivt invasivt test för att behandling ska ges, då själva blödningen i sig minskar testernas tillförlitlighet. Vid låg Hp-prevalens får man ett lägre positivt prediktivt värde av testerna, varför två olika positiva test rekommenderas för diagnos och för att rättfärdiga kostnader och biverkningar av behandlingen.

Biopsier

- **PAD-remissen:** Fråga efter: Typ av slemhinna? Kronisk inflammation? Aktivitet (akut inflammation)? Atrofi? Intestinal metaplasi? Hp-densitet (graderad 0-3)? Bedömningen sker enligt KVASt-dokumentet avseende ventrikel (Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Cytologi; <http://svfp.se/node/218>). Denna bygger på den uppdaterade Sydneyklassifikationen (15).
- **Snabbdiagnostik:** RUT avläses inom 30 min, CLO-test efter 24 timmar om den initialt är negativ, medan Pylori-Tek är klar inom 60 min.
- **Odling med resistensbestämning:** Stammar med olika resistensmönster kan föreligga samtidigt i ventrikeln varför biopsier alltid tas från både antrum och corpus. En biopsi från vardera lokalisation kan sedan läggas i samma odlingsmedium. Observera att speciellt odlingsmedium (hönsbuljong) behövs för Hp och att mikrobiologiskt lab måste ha biopsierna omgående. I avvaktan på att biopsierna kan lämnas läggs de på is. Odling rekommenderas starkt vid misstänkt Hp-infektion både för att effektivisera behandlingen och för bedömning av det svenska resistensläget. Vid samtidig snabbdiagnostik med RUT eller Pylori-Tek kan biopsi tas för odling, läggas på is och sedan skickas för odling först vid positiv snabbtest. Se alltid till att odlingsmedium finns innan endoskopin påbörjas.

Behandling

Vilka bör behandlas?

Behandling rekommenderas till alla barn med Hp-positiv magsårssjukdom (i ventrikel och/eller duodenum).

Om Hp påvisas med invasiva test i frånvaro av magsår kan behandling övervägas, även om evidens för sådan behandling saknas.

Till barn med påvisad Hp som har förstegradssläktingar med Hp-associerad ventrikel- eller duodenalcancer, kan eradikeringsbehandling övervägas. Det är dock inte berättigat med en populationsbaserad "testa och behandla" (test and treat) -strategi* för att förebygga cancer hos barn (16).

Till barn med Hp och behandlingsrefraktär järnbristanemi kan behandling övervägas.

* Med detta menas att med icke-invasivt test diagnosticera Hp och behandla utan att först utföra en gastroskopi, vilket alltså inte rekommenderas till barn.

Behandlingsregimer

Bevakning av förekomsten av antibiotikaresistens hos Hp-stammar hos barn och ungdomar rekommenderas.

Bestämning av klaritromycinresistens rekommenderas före initial klaritromycinbaserad trippelbehandling till barn i de områden eller den befolkning där resistens ses hos > 20 % av Hp-stammarna. Resistensmönster är f.n. kända enbart hos vuxna patienter i Sverige.

En europeisk genomgång av olika barnbehandlingar påvisade generellt dåliga eradikeringsresultat (17) och klart under målsättningen om > 90 % eradikering (14). Resistens mot framför allt klaritromycin är ett ökande problem. Även med den nyare sekvensbehandlingsstrategin (se nedan) är resultaten klart sämre vid klaritromycinresistens (18). Således behövs helt nya behandlingar, och en alltför liberal behandling utan djupare eftertanke leder till ökade resistensproblem (19).

Förstahandsbehandling till barn för eradikering av Hp-infektion*

A) Trippelbehandling (7-14 dagar)

- Protonpumpshämmare (PPI) 1-2 mg/kg/d (1-dos) + amoxicillin 50 mg/kg/d och metronidazol 20 mg/kg/d, fördelat på 2 doser (= OAM).
- PPI 1-2 mg/kg/d (1-dos) + amoxicillin 50 mg/kg/d och klaritromycin 20 mg/kg/d, fördelat på 2 doser (= OAC).
- Vismutsalter** (vismutsalsalicylat/-subcitrat) 8 mg/kg/d + amoxicillin 50 mg/kg/d och metronidazol 20 mg/kg/d, fördelat på 2 doser.

B) Sekvensterapi (10 dagar; sämre resultat vid klaritromycinresistens)

- PPI 1-2 mg/kg/d (1-dos) + amoxicillin 50 mg/kg/d under 5 dagar, därefter PPI 1-2 mg/kg/d (1-dos) + klaritromycin 20 mg/kg/d och metronidazol 20 mg/kg/d under 5 dagar, fördelat på 2 doser.

* Maximala dygnsdoser: amoxicillin 2 g, metronidazol 1 g, klaritromycin 1 g, protonpumpshämmare 40 mg, vismutsalter 480 mg.

** Förskrivning av vismutsalter endast på licens, vid terapivikt

Observera!

Vid klaritromycinresistens är eradikeringsfrekvensen mycket låg med klaritromycinbaserade behandlingar. Vid tidigare terapivikt skall alltid resistensbestämning föregå ny behandling. Vid känd

resistens rekommenderas 7 – 14 dagars behandling (enl. tabell nedan). Vid okänd resistens bör 10-14 dagars behandling övervägas. Kostnad, följsamhet och biverkningar kan även styra val av behandlingens längd.

Förslag från ESPGHAN:s arbetsgrupp på behandlingdoser i olika viktklasser

Vikt (kg)	O = omeprazol (mg)	A = amoxicillin (mg)	C = klaritromycin (mg)	M = metronidazol (mg)
15-25	10 + 10	500 + 500	250 + 250	250 + 250
25-35	20 + 10	750 + 750	500 + 250	500 + 250
> 35	20 + 20	1000 + 1000	500 + 500	500 + 500

Val av behandlingsregim vid känt resistensmönster (= förstahandsbehandling)

Resistensmönster	Behandlingsregim	Behandlingslängd
CS + MS	OAC	7 dagar
CS + MR	OAC	7 dagar
CR + MS	OAM	7 dagar
CR + MR	OAM	14 dagar

S = känslig, R = resistent

Val av behandlingsregim vid okänt resistensmönster

Lokal resistens av klaritromycin	Behandlingsregim	Behandlingslängd
< 20 %	OAC	7 dagar
≥ 20 %	OAM	10 dagar
Okänd	OAM	14 dagar

Resistensläget hos barn i Sverige är okänt. Det varierar sannolikt beroende på lokala förskrivningsmönster av antibiotika och vilka och hur stora olika etniska grupper som bor i området. Hos drygt 300 slumpmässigt utvalda Hp-isolat från vuxna patienter förelåg MR hos 16 %, CR hos 1.5 %, CRMR hos 0.6 %, och tetracyclinresistens hos 0.3 %. Resistens mot amoxicillin förekom inte (20). Man kan anta en klaritromycinresistens < 20 % på de flesta håll i Sverige. Barnstudier avseende resistenssituationen i Sverige behövs dock.

Terapisvikt

Efterhör ordentligt om följsamheten av behandlingen.

ESPGHAN och NASPGHAN rekommenderar följande olika alternativ:

- Ny gastroskopi för biopsier till odling med resistensbestämning, inkluderande alternativa antibiotika, om detta inte tidigare utförts.
- FISH (fluorescence in situ hybridization) på tidigare paraffinbäddade biopsier för påvisande av klaritromycinresistens, om detta inte tidigare utförts.
- Modifierad behandling genom tillägg av ett antibiotikum, byte av antibiotika, tillägg av vismut eller ökad dos och/eller behandlingens längd.

Exempel på 2:a hands- eller räddnings (salvage-) behandlingar:

- Ge OAC eller OAM (beroende på vilken regim som gavs först) i maximal dos under 2 veckor, med PPI nu givet i 2-dos vilket kan ha en bättre effekt än i 1-dos.

- Vid dubbelresistens för C och M överväga OAM i 2 veckor (21).
- Quadrupelbehandling med tillägg av vismut, t.ex. OAMB i 2 veckor. Vismutsubcitrat t.ex. licenspreparat *De-Nol* (IDIS Care 4 Pharma), 8 mg/kg/d, fördelat på 2 doser (max 480 mg/d), 30-60 min före måltid. Kan användas, dock med viss reservation för behandling vid samtidig astma, och avseende påverkan på benuppbbyggnad hos barn (22).

Dosering av vismut i olika viktklasser

Vikt	Dosering (mg)	Antal tabletter (<i>De-Nol</i> ®) à 120 mg
> 15-25	120 + 60	1 + 0.5
25-35	120 + 120	1 + 1
35-45	180 + 180	1.5 + 1.5
> 45	240 + 240	2 + 2

- Trippelbehandling med PPI + levofloxacin (*Tavanic*®) och amoxicillin. Erfarenhet av behandling till barn är begränsad och i Sverige sker denna behandling off-label. Risken för kinolonresistens bör beaktas, varför detta alternativ ej bör väljas till barn som tidigare fått kinoloner. Dos till vuxna är 500 mg x 1-2. Till barn > 14 år rekommenderas tetracyklin i stället.
- Rifabutin (halvsyntetiskt rifamycinderivat) -baserad behandling. Erfarenhet av behandling till barn på denna indikation saknas, varför detta preparat f.n. inte ska användas.
- Enstaka studier visar att tillägg (adjuvans) av probiotika kan minska såväl Hp-densitet som biverkningar av grundbehandlingen och därigenom förbättra följsamheten. Behandling med t.ex. *Saccharomyces boulardii* (*Precosa*®) har visad gynnsam effekt i en metaanalys (23).
- Diskutera gärna med kollegor med erfarenhet av räddningsbehandling av Hp hos barn.

Uppföljning

Uppföljning sker med utandnings (UBT)- eller avföringstest (HpSA) tidigast 4-8 veckor efter avslutad behandling. Om infektionen då är eradikerad behöver patienten inte komma tillbaka, och fortsatt handläggning sker enligt lokala rutiner. Om barnet fortfarande är infekterat (pos UBT eller HpSA) och har symtom rekommenderas att återbesök och ny gastroskopi med biopsi för odling. Det kan då röra sig om dålig compliance, alternativt primär eller sekundär resistens (som uppstår under pågående behandling). Varierande resistensmönster kan även föreligga i ventrikeln hos samma individ. Symtomfrihet betyder inte alltid att infektionen är eradikerad. Ett symtomfritt men Hp-positivt barn behöver inte behandlas. Symtomen ökar inte trots tilltagande inflammation enligt en studie av en liten grupp av obehandlade barn som följdes under 2 år (26).

Hos enstaka barn med Hp-associerade magsår bör infektionen eradikeras med tanke på risken för recidiv. Lokala riktlinjer får avgöra huruvida dessa barn skall kontrolleras.

Reinfektion och utvidgad screening

Detta berörs inte i rekommendationerna. Vissa studier har visat på en låg risk för reinfektion i västvärlden med en reinfektionsfrekvens om enstaka procent per person och år (24). Risken för reinfektion är sannolikt större för små barn. Dock visar en annan studie att även äldre barn löper risk för reinfektion och att andra smittade småsyskon < 5 år skulle utgöra en risk (25). Behandling av reinfekterade barn < 5 år rekommenderas tills vidare inte. Reinfektion behöver inte alltid bero på nysmitta utan kan även bero på falskt negativt uppföljande test utfört för tidigt efter avslutad Hp-

behandling. Bakterierna är nedpressade men inte eradikerade, varvid en senare test då skulle blivit positiv. Uppföljande test bör därför ske tidigast 4-8 veckor efter avslutad behandling.

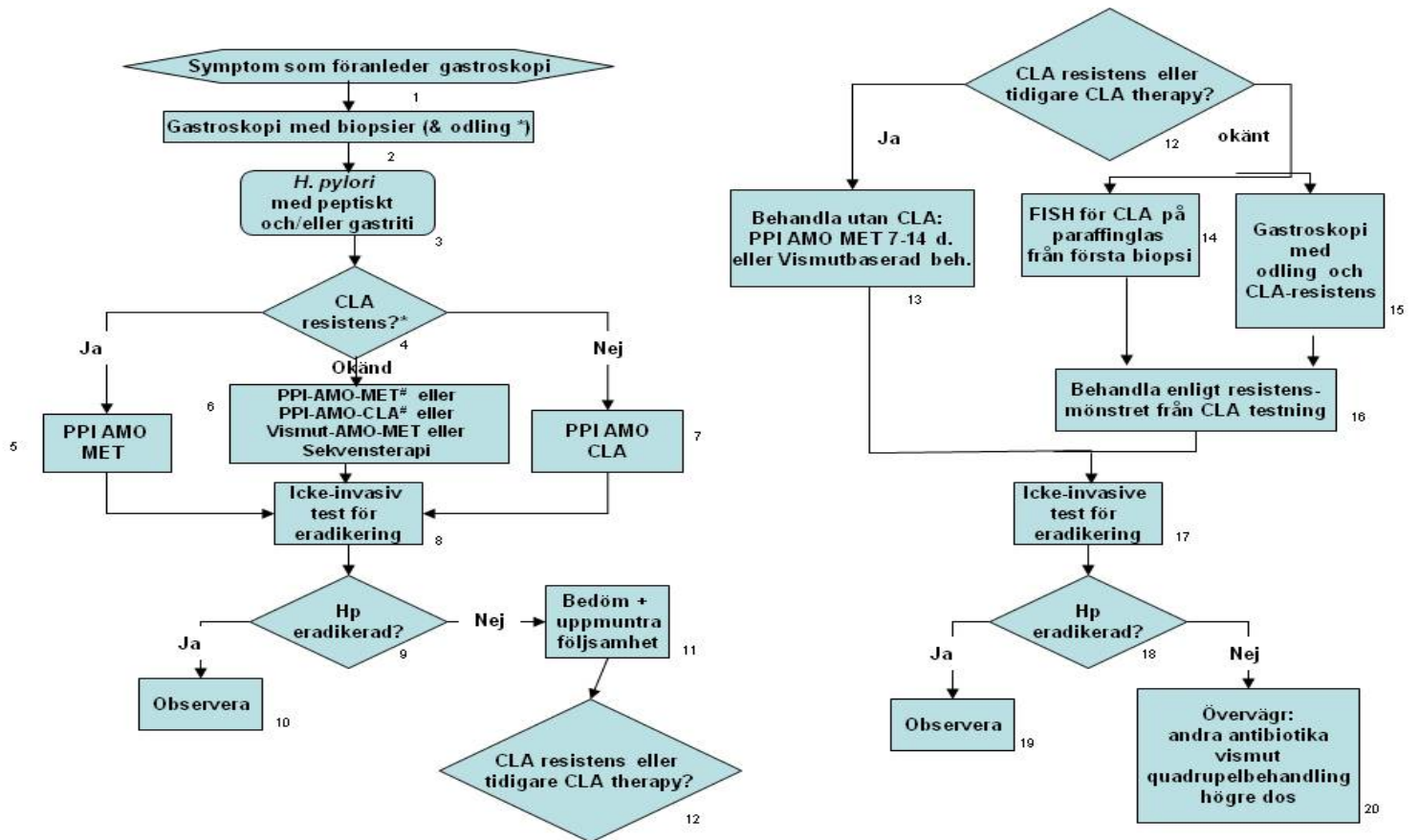
Familjemedlemmar behöver inte screenas för att leta smittkälla. Om buksmärtorna återkommer i ett senare skede beror det nästan aldrig på reinfektion.

Forskning eller klinisk utvärdering

Ta alltid reda på om några studier pågår och följ då gällande anvisningar.

Behandlingsalgoritm (1)

Föreslagen behandlingsalgoritm för att behandla *Helicobacter pylori* hos barn. Numreringen anger i vilken ordning algoritmen skall läsas.



PPI = protonpumpshämmare, AMO = amoxicillin, CLA = klaritromycin, MET = metronidazol, FISH = Fluorescence in situ hybridization.

* I områden eller populationer med en primär klaritromycinresistens > 20 % eller med okänt antibiotikaresistensmönster rekommenderas odling med resistensbestämning, varefter behandling sedan bör väljas efter resistensmönstret.

Om odling med resistensmönster inte utförts eller om odlingen misslyckats bör antibiotikavalet väljas utifrån barnets etniska bakgrund (27).

Referenser

1. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Aug;53(2):230-43.
2. Tindberg Y, Bengtsson C, Granath F, Blennow M, Nyren O, Granstrom M. *Helicobacter pylori* infection in Swedish school children: lack of evidence of child-to-child transmission outside the family. *Gastroenterology*. 2001 Aug;121(2):310-6.
3. Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: a family affair? *Scand J Infect Dis*. 2006;38(6-7):407-17.
4. Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jan;104(1):182-9.
5. El-Chammas K, Majeskie A, Simpson P, Sood M, Miranda A. Red Flags in Children with Chronic Abdominal Pain and Crohn's Disease-A Single Center Experience. *J Pediatr*. 2012 Oct 12.
6. Qu XH, Huang XL, Xiong P, Zhu CY, Huang YL, Lu LG, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010 Feb 21;16(7):886-96.
7. Machado RS, Patricio FR, Kawakami E. 13C-urea breath test to diagnose *Helicobacter pylori* infection in children aged up to 6 years. *Helicobacter*. 2004 Feb;9(1):39-45.
8. Imrie C, Rowland M, Bourke B, Drumm B. Limitations to carbon 13-labeled urea breath testing for *Helicobacter pylori* in infants. *J Pediatr*. 2001 Nov;139(5):734-7.
9. Klein PD, Malaty HM, Czinn SJ, Emmons SC, Martin RF, Graham DY. Normalizing results of 13C-urea breath testing for CO₂ production rates in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999 Sep;29(3):297-301.
10. Ritchie B, Brewster D, Tran CD, McNeil Y, Zacharakis B, Davidson GP, et al. Lack of diagnostic accuracy of the monoclonal stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* infection in young Australian aboriginal children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Apr;28(4):287-9.
11. Carvalho MA, Machado NC, Ortolan EV, Rodrigues MA. Upper gastrointestinal histopathological findings in children and adolescents with nonulcer dyspepsia with *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Nov;55(5):523-9.
12. Whitney AE, Guarner J, Hutwagner L, Gold BD. *Helicobacter pylori* gastritis in children and adults: comparative histopathologic study. *Ann Diagn Pathol*. 2000 Oct;4(5):279-85.
13. Hidaka N, Nakayama Y, Horiuchi A, Kato S, Sano K. Endoscopic identification of *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Dig Endosc*. 2010 Apr;22(2):90-4.
14. Kalach N, Bontems P, Koletzko S, Mourad-Baars P, Shcherbakov P, Celinska-Cedro D, et al. Frequency and risk factors of gastric and duodenal ulcers or erosions in children: a prospective 1-month European multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Oct;22(10):1174-81.
15. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996 Oct;20(10):1161-81.
16. Bourke B, Ceponis P, Chiba N, Czinn S, Ferraro R, Fischbach L, et al. Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference: Update on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents--an evidence-based evaluation. *Can J Gastroenterol*. 2005 Jul;19(7):399-408.

17. Oderda G, Shcherbakov P, Bontems P, Urruzuno P, Romano C, Gottrand F, et al. Results from the pediatric European register for treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH). *Helicobacter*. 2007 Apr;12(2):150-6.
18. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Sep;36(6):534-41.
19. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010 Aug;59(8):1143-53.
20. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, Wreiber K, Nyhlin H, Bolling-Sternevald E, et al. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* strains in a random adult Swedish population. *Helicobacter*. 2006 Aug;11(4):224-30.
21. Schwarzer A, Urruzuno P, Iwanczak B, Martinez-Gomez MZ, Kalach N, Roma-Giannikou E, et al. New effective treatment regimen for children infected with a double-resistant *Helicobacter pylori* strain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Apr;52(4):424-8.
22. Pacifico L, Osborn JF, Anania C, Vaira D, Olivero E, Chiesa C. Review article: bismuth-based therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Mar 8.
23. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May;61(5):646-64.
24. Feydt-Schmidt A, Kindermann A, Konstantopoulos N, Demmelmair H, Ballauff A, Findeisen A, et al. Reinfection rate in children after successful *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Oct;14(10):1119-23.
25. Halitim F, Vincent P, Michaud L, Kalach N, Guimber D, Boman F, et al. High rate of *Helicobacter pylori* reinfection in children and adolescents. *Helicobacter*. 2006 Jun;11(3):168-72.
26. Ganga-Zandzou PS, Michaud L, Vincent P, Husson MO, Wizla-Derambure N, Delassalle EM, et al. Natural outcome of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children: a two-year follow-up study. *Pediatrics*. 1999 Aug;104(2 Pt 1):216-21.
27. Koletzko S, Richy F, Bontems P, Crone J, Kalach N, Monteiro ML, et al. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut*. 2006 Dec;55(12):1711-6.