

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja A Helicobacter pylori fertőzés kezelésének időszerű kérdései

Készítette: A Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Helicobacter Pylori Munkacsoport

I. Alapvető megfontolások

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) a nemzetközileg elfogadott irányhoz igazodva 2000 májusában alapos előkészítő munka után vállalkozott az első hazai konszenzustanácskozás összehívására a társaság a Helicobacter Pylori Munkacsoportjának szervezésében. Az értekezleten elfogadott álláspontot, az ajánlásokat több formában is közzöltük. Útmutatónk iránt a vezető miniszteriális és finanszírozó szervek, az Országos Gyógyszerészeti Intézet, továbbá a társszakmák egyaránt intenzíven érdeklődtek, sőt javaslataink néhány fontos elemét döntéseik kapcsán figyelembe vették.

Mindezen előzmények után nem volt kétséges, hogy szükség van a 2. hazai H. pylori konszenzus megbeszélés létrejöttére. Indokoltá tette ezt az elmúlt három év gyorsan növekvő információhalmaza, továbbá kívánatosá vált, hogy a hazai konszenzus-álláspont a lehetőségek szerint harmonizáljon a Maastricht-2 európai ajánlással. A Helicobacter Pylori Munkacsoport 2. konszenzusértekezletén 2003. június 5.-én az MGT balatonaligai nagygyűlésén szekcióülés keretében tartottuk. A korábbiakhoz képest célkitűzésünk szerényebb volt. Elégségesnek látszott, hogy csupán néhány kitüntetett területen tekintsük át a 2000 óta bekövetkezett lényeges változásokat. Témaszakértőket kértünk fel referálásra. A referátumokban elhangzottakat a plenáris ülésen sok szempontból megvitattuk, az igen értékes hozzászólások és tisztázó vita nyomán valóban szakmai egyetértésen alapulva megszületett az MGT Helicobacter Pylori Munkacsoport 2. konszenzusértekezletének álláspontja és ajánlata.

Az új „up date” jellegű ajánlás elfogadásával az első konszenzusanyag számos vonatkozásban nem változik, továbbra is megmarad szakmai iránymutatóként. Nézetünk szerint csupán a bővülő epidemiológiai ismeretek, a diagnosztikai lehetőségek áttekintése, valamint a terápiás ajánlások és háziorvosi teendők áttekintése, módosítása volt sürgetően fontos. Az alábbiakban az egyes témareferátumok anyagát alapul véve összegezzük munkánk eredményeit.

Epidemiológia

Prevalencia és incidencia

1. A H. pylori infekció változatlanul a világ népességének több mint felét érinti.
2. A prevalencia országonként és lakosságcsoportonként különbözik, a higiénés kultúra, az együtt élők száma (szoros személyi kontaktus), a szocioökonomiai helyzet és a genetikai különbségek függvényében.
3. A fertőzés akvirációja döntően a gyermekkorra esik, a seroconversio csúcspontja a fejlődő országokban korábbi életkorra esik, mint a fejletteknél.
4. A fejlődő országokban a kora felnőttkorra a lakosság 80-100 %-a már átfertőzött (többségükben cagA poz. törzssel).
5. A fejlett országokban a prevalencia az elmúlt évtizedben fokozatosan csökkent (20-34 éves korosztály 38 % 12%, 14-45 éves korosztály 34 % 85). A cagA poz.törzsekkel történt fertőzés nagyobb arányban csökken, mint a cagA negatívaké.
6. A fejlett országokban a seroconversio incidenciája 0.5-1 %/év.
7. A sikeres eradikációt követő reinfekció incidenciája a fejlett országokban 0.3-1 %/lv (5 éves kor felett), a fejlődő országokban lényegesen nagyobb (4-20 %).

Fertőzésforrás és transzmisszió

1. A. H. pylori elsődleges rezervoárja az emberi gyomor. Másodlagos rezervoár a szájüreg (dentális plakk, nyelvhat), valószínűleg gastrooesophagealis refluxatum okozta intermittáló kolonizáció révén.
2. A legtöbb bizonyíték a faecooralis és a gastrooralis terjedés mellett szól.
3. Továbbra sincs bizonyíték az orooralis terjedésre és a háziállatok közvetítő szerepére.
4. Transzmisszió lehetséges betegről betegre.
5. Kontaminált eszközökkel (szondák, endoszkópok).
6. Transzmisszió lehetséges betegről egészségügyi személyzetre.
7. Összehasonlító prevalenciaadatok:
 - gastroenterológusok: 69 %
 - egyéb eü. személyzet: 40 %
 - nem eü. személyzet: 32 %

Hazai adatok, új következtetések

1. Az elmúlt három évben a hazai epidemiológiai adatbázis több értékes körülménynek köszönhetően jelentősen bővült. Elsősorban Vas és Szabolcs-Szatmár-Bereg megye összehasonlító H. pylori szeroprevalencia-vizsgálataira támaszkodhatunk (Lakner L. és mtsai, Iszlai E. és mtsai.)
2. A hazai H. pylori prevalenciamutatók a fejlett és fejlődő országok fertőzöttségéhez viszonyítva köztes helyet tükröznek (20-30 éves korosztály: 45-50 %, 50-60 éves korosztály: 65-70 %).
3. A H. pylori fertőzöttek között a cagA szeropozitivitás részaránya az életkorrall növekszik (18-29 éves korcsoport: 49 %, 50-64 éves korcsoport: 72 %).
4. Magyarországon a H. pylori fertőzések nagyobb hányada faecooralis úton történik.
5. Nincs különbség a fertőzöttség gyakoriságában az életkori megoszlásában Nyugat- és Kelet-Magyarország között.
6. A H. pylori fertőzött népesség több mint fele (60-68 %) cagA pozitív törzssel inficiált. Az életkorrall növekvő prevalencia – legalábbis részben – kohorszjelenséggel függ össze.
7. Szervtranszplantált, immunszupprimált betegek H. pylori fertőzöttsége kisebb, mint az átlagpopulációé (21 %).

II. Diagnózis

Diagnosztika

1. Az MGT Helicobacter Pylori Munkacsoport 2000-ben kialakított konszenzusának diagnosztikára vonatkozó evidenciái máig sem veszítették el érvényességüket. Az alábbi evidenciák újbóli megerősítése indokolt:
 - „Ne vizsgált, ha nem kezeled!”
 - A szövettani vizsgálat (diagnosztika „gold standard”) szenzitivitása és specificitása a legmagasabb.
 - Az eradikáció sikerességét minden esetben indokolt ellenőrizni. Az ellenőrzés módszere általában UBT, ha szövettani kontroll is indokolt, akkor RUT és hisztológiai vizsgálat.
2. A legfontosabb hazai változás az ureakilégzési teszt (UBT) elérhetőségének nagyarányú bővülése. Az UBT társadalombiztosítói finanszírozása megoldódott. Jelenleg 13C-UBT

- vizsgálati lehetőség több mint 10 helyen, 14C-UBT vizsgálati mód több mint 25 helyen hozzáférhető hazánkban.
3. A *H. pylori* clarithromycinrezisztenciájának biopsziás mintákból történő meghatározására hazánkban is több helyen elérhető a FISH assay (CreaFastR) mikrobiológiai vizsgálati módszer. A módszer ajánlott: feltételezett primer és /vagy szekunder clarithromycinrezisztencia tesztelésére eradiciós kezelés előtt.
 4. A *H. pylori* széklet-antigén-vizsgálat (HpSA) rutinszerűen még nem hozzáférhető hazánkban, a módszer finanszírozása jelenleg megoldatlan. A módszer mielőbbi elterjedése kívánatos, legfontosabb jellemzői:
 - székletmintából ELISA módszerrel végzik
 - szenzitivitása kb. 98 %, specificitása kb. 96 %
 - alkalmas az eradició eredményének lemérésére röviddel (3-5 nap) a kezelés befejezése után
 - a zajló PPI-kezelés a HpSA szenzitivitását is csökkenti.
 5. A savszekréció-gátlók (PPI és H2RA is!) az UBT és RUT, sőt egyes adatok szerint a *H. pylori* szövettani kimutatásának szenzitivitását is csökkentik, emiatt legalább 1-2 hetes kezelési szünet szükséges a kontrollvizsgálatok előtt.
 6. A szerológiai gyors tesztek („dokortesztek”) kis specificitásuk és szenzitivitásuk miatt alkalmatlannak bizonyultak. Használatuk nem ajánlott!
 7. A *H. pylori* tenyésztése biopsziás mintából és az antibiotikus érzékenység (rezisztencia) meghatározása (E-teszt és MIC-érték vizsgálata) a fejlett országokban a rutindiagnosztika fontos része. Elsősorban a második sikertelen eradiciós kezelés után ajánlott az antibiotikum-rezisztencia tisztázására. Hazánkban továbbra is mindössze néhány laboratóriumban folyik *H. pylori* tenyésztés, és rezisztenciavizsgálatot csupán egy centrumban végeznek. A mielőbbi fejlesztést indokló korlátozott kapacitás tényét a hazai terápiás ajánlások kialakításakor kényszerűen tudomásul kell venni.
 8. Fekélyvérző beteg *H. pylori* statusának mielőbbi tisztázása szükséges. Ha a gyomor üregében vér van az urgens endoszkópia során, akkor az un. invazív vizsgálatok szenzitivitása csökkent, emiatt ekkor a szerológiai vizsgálat a legmegbízhatóbb. Ha nincs vér a gyomor üregében, a RUT és a hisztológiai vizsgálat szenzitivitása is kielégítő.

Mikrobiológia

A *H. pylori* tenyésztése mikrobiológiai mintából a legspecifikusabb módszer (100 %), de a szenzitivitás nagyban függ a mintavételtől (biopsziák száma, helye), a tárolástól (kiszáradásra érzékeny a kórokozó), annak időtartamától, a szállítástól és a tenyésztés körülményeitől.

A tenyésztés legfőbb célja a diagnózishoz jutás mellett az esetleges antibiotikum-érzékenység meghatározása. (Magyarországon mindössze néhány laboratóriumban folyik *H. pylori* tenyésztés és egy helyen végeznek rezisztenciavizsgálatot.)

Direkt, invazív módszerek				
Vizsgálat neve	Specificitás	Szenzitivitás	Ár	Megjegyzés
Gyors ureázteszt (RUT)	95 %	90 %	Olcsó	Gyors, egyszerű, a vér rontja a szenzitivitást, kontamináció miatt a specificitást is
Tenyésztés	100 %	Változó (ld. fent)	Kp. drága	Gyakorlott laboratóriumi személyzetet igényel
Szövettan	95%	95 % (erősen	Kp.	Kis számú baktérium

		változó)	drága	esetén szenzitivitása csekély, nagyban függ a vizsgáló gyakorlottságától
Polimeráz láncreakció	100 %	94%	Drága	Laboratórium, felszerelés, személyzet igényes, kutatási célokból jelentős
Direkt, nem invazív módszerek				
Vizsgálat neve	Specificitás	Szenzitivitás	Ár	Megjegyzés
Széklelet H. pylori antigén (HpSA)	96 %	95-96%	Drága	Gyors, eradikáció eredményének ellenőrzésére alkalmas (már 1-2 nappal a kezelés befejezése után; gyermekeknél ajánlott)
Indirekt módszerek				
Vizsgálat neve	Specificitás	Szenzitivitás	Ár	Megjegyzés
Szerológia (ELISA)	86-100 %	75-95 %	Kp. drága	Epidemiológiai vizsgálatokra, gyermekeknél a kezelés eredményességének ellenőrzésére kevésbé alkalmas
Szerológia „in office”	80-92 %	56-79%	Olcsó	A kis specificitás és szenzitivitási miatt széles körű rutinvizsgálatra nem alkalmas
Nyál	85-92 %	72-85 %		Diagnosztikai alkalmazása még nem ajánlott
Urea kilégzési teszt (UBT és ¹³ C és ¹⁴ C)	95 %	95 %*	Drága	Egyszerű, gyermekeknél is alkalmazható, az eradikáció sikerességének ellenőrzésére első helyen ajánlott szer
* savszekréciógátlók csökkentik, kontroll UBT előtt min. 3-4 hetes kezelési szünet szükséges.				

Szerzett rezisztencia alakulhat ki a terápiában jelenleg használt szerekkel kapcsolatban (különösen a metronidazollal és icarithromycinnel szemben), a rezisztens törzsek száma világszerte emelkedik.

A rezisztencia vizsgálatára a minimális gátló koncentrációt (MIC) meghatározó módszerek az elfogadottak, a korongdiffúziós módszer nem alkalmazható.

A második eradikációs kudarc után szükség van rezisztenciavizsgálatra.

III. Terápia

Kit indokolt kezelni?

1. Erősen javasolt az eradicatio az alábbi kórképekben, bizonyított H. pylori pozitivitás esetén:
 - a.) Nyombél-és gyomorfekély (tudományos evidencia: kétségtelen):
 - aktív szakban
 - vérző fekélyesetén (a haemostasis biztosítása után)
 - perforáló fekélyeknél a sebészi ellátás után
 - a fekélybetegség krónikus, akár tünetmentes szakában is
 - b.) Alacsony malignitású (EI stádium) gyomor MALT lymphoma (tudományos evidencia: kétséges)
 - c.) Atrófiás gastritis (tudományos evidencia: kétséges)
 - d.) Gyomorkarcinóma rezekciója után (tudományos evidencia: kétséges)
 - e.) Gyomorkarcinómás betegek első fokú rokonai (tudományos evidencia: kétséges)
 - f.) A beteg saját kérésére (tudományos evidencia: bizonytalan)
2. Ajánlott az eradicatio az alábbi, bizonytalan H. pylori pozitív kórképekben:
 - a.) Funkcionális dyspepsia:
 - a betegek egy alcsoportjába várható csupán tartós javulás
 - mintegy 15 beteg kezelése kapcsán várható 1 betegnél tartós tünetmentesség (NNT: 15):
 - b.) GERD tartós PPI- és /vagy nagy dózisú H2RA-kezelésének megkezdésekor vagy a kezelés során:
 - a H. pylori eradicatio a legtöbb esetben nem vezet GERD kialakulásához
 - az eradicatio nem súlyosbítja a GERD tünettartását
 - c.) NSAID-kezelés megkezdése előtt:
 - az eradicatio csökkenti az NSAID-ulcus kialakulásának kockázatát
 - az eradicatio nem véd meg az NSAID okozta vérzéses szövődmények ellen (kivéve: kis dózisú és az NSAID/aszpirin a fekélyképződés egymástól független rizikófaktorai).

Az eradicatio gyógyszerrel, a kezelés módszerei

A klinikai kutatások eredményei alapján különböző kezelési „csomagkombinációk” alkalmazása javasolt. Az eradicatio kezelés empirikus jellegű, első és második vonalbeli kezelésre osztható. Amennyiben az első vonalbeli eradicatio kezelés sikertelen, a kezelés megismétlése javasolt a második vonalbeli kombinációval.

Első vonalbeli eradicatio terápia

Minimum 7 napig

PPI (RBC) 2x standard dózis + clarithromycin 500 mg 2x + amoxicillin 1000 mg 2x vagy
PPI (RBC) 2x standard dózis + clarithromycin 500 mg 2x + metronidazol 500 mg 2x

Második vonalbeli eradicatio terápia

Minimum 7 napig

PPI (RBC) 2x standard dózis + bizmut szubsalicilát /szubcittrát 120 mg 4x + metronidazol 500 mg 3x + tetraciklin 500 mg 4x

Megjegyzések

- A fenti gyógyszeradatok felnőtt betegekre vonatkoznak.
- Az első vonalbeli eradicióra a clarithromycin/amoxicillin tartalmú kombináció javasolt elsősorban, amennyiben a beteg nem penicillin érzékeny.
- A második vonalbeli eradició általában hatásosabb, ha az első vonalbeli sikertelen kezelés clarithromycin + amoxicillin tartalmú szerekkel zajlott.
- Hazánkban jelenleg a tetraciklinkészítmény 500 mg-os kiszerelésben is elérhető, a készítményt az első hazai konszenzusértekezlet óta vezették be.
- Jelenleg eradiciós kezelésre alkalmas, gyári készítésű bizmuttartalmú szer nem érhető el. Várható, hogy a koloidális bizmut-szubcitrát (CBS) gyógyszerári forgalmazása ismét megkezdődik.

Konszenzusértekezlet szavazással elfogadott álláspontja: Második vonalbeli kezelés gyanánt megfelelő bizmutkészítmény hiányában kivételesen megkísérelhető a PPI + RBC + metronidazol + tetraciklin terápia is. Ezzel az eseti kombinációval kapcsolatban azonban kontrollált klinikai adatok még nem állnak rendelkezésre.

Kezelési stratégiák

- A „test and treat” kezelési stratégia kizárólag 45 év alatti, tartósan dyspepsiás betegek körében javasolt. Ez az eljárás nem végezhető alarmtünetek esetén, ha a családi anamnézisben gyomorrák szerepl, továbbá az NSAID szert szedő betegek körében és reflux típusú predomináns panaszok esetén.
- Szövődménymentes nyombélfekély esetén a sikeres eradiciós terápia a savszekréció-gátló kezelés folytatása nélkül is elégséges lehet a fekély teljes gyógyulásának elérésére. Az eradiciót követő további savszekréció-gátló kezelés kérdésében azonban mindig individuális döntés szükséges, ugyanis a betegek egy jelentős csoportjában (10-30%) a perzisztáló ulcus típusú panaszok indokolják a kiterjesztett (4-6 hét) savszekréció-gátló kezelést.
- Eradiciót indokló kórképekben, bizonyított *Helicobacter pylori* pozitívitás esetén, kellő ismeretek birtokában eradiciót minden orvos, így háziorvos, belgyógyász és gasztroenterológus egyaránt végezhet. Sikertelen első lépcsős eradiciós kezelést követően gasztroenterológussal történő konzultáció minden esetben javasolt.
- A második lépcsős eradiciós kezelés sikertelensége esetén lehetőség szerint antibiotikum-rezisztencia meghatározása végzendő. Amennyiben ez nem lehetséges, a gasztroenterológus egyénileg mérlegelje a további eradiciós kezelés szükségességét.
- Az un. H. pylorival összefüggő extraalimentáris kórképekben az eradició általában nem indokolt. Eseti eradiciós kezelés előtt a gasztroenterológussal történő konzultáció feltétlenül javasolt.
- A „search and treat”, tehát „keresd és kezeld” stratégia elsősorban olyan betegek körében indokolt, akiknek az anamnézisében korábbi peptikus ulcus szerepel, és tartós vagy intermittáló savszekréció-gátló kezelésben részesülnek.
- A tünetmentes populáció általános H. pylori szűrése jelenleg nem indokolt. Tünetmentes egyének H. pylori szűrése tudományos programok keretében lehetséges.

Háziorvosi teendők

A H. pylori fertőzéssel kapcsolatos háziorvosi teendőket illetően az előzőekben részletezettek kimerítő útmutatóul szolgálnak. Megerősítő ismétlést érdemel azonban néhány olyan szabály és ajánlás, melyek elsősorban a háziorvosi gyakorlat szempontjából fontosak.

1. Tünetmentes egyének H. pylori szűrése fölösleges.
2. A „search and treat”, tehát „keresd és kezeld” stratégia alkalmazása tipikusan a háziorvosi gyakorlatban jön szóba.

- A módszer ajánlott, ha:
- a beteg anamnézisében peptikus fekélybetegség szerepel és folyamatos vagy intermittáló savszekréció-gátló kezelést igényel
 - az egyén egyenes ági rokonainál gyomorrák (nem cardiaeredetű) fordult elő.
3. Ne keresd a *H. pylori*-t:
 - extragasztroduodenalis betegségekben mint gócot, ha nincs terápiás konzekvenciája
 - mint okot GERD esetében
 4. Ajánlott a *H. pylori* diagnosztika és pozitív esetén az eradikációs kezelés
 - GERD esetén, ha tartós PPI-kezelés várható
 - Idős betegnél, ha tartós NSAID-szedés várható
 - 45 év alatti ulcus típusú dyspepsiás betegnél, ha nincs alarmtünet
 - a beteg kifejezett kérésére
 5. A fenti betegkör *H. pylori* szűrésére alkalmas eljárás
 - UBT
 - Antigén-kimutatás székletből (HpSA)
 - Antitest-kimutatás (szérum, vizelet, nyál)
 6. Az eradikációt követően a kezelés sikerességének leérése UBT segítségével minden esetben indokolt (kivéve, ha ulcus ventriculi miatt történt az eradikatio, mert ilyenkor gasztroszkópos kontroll is kötelező).

Posteradikációs kontroll UBT segítségével:

- Legkorábban 2 héttel a PPI elhagyása után
- Legkorábban 1 héttel a H2Ra elhagyása után
- Legkorábban 6 héttel az eradikatio befejezése után.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

A szakmai protokoll érvényessége: 2008. december 31.