

Priporočila Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo za zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*

Slovenian society for gastroenterology and hepatology guidelines on the management of *Helicobacter pylori* infection

Tepeš Bojan,¹ Štabuc Borut²

¹ *Abakus medico d.o.o., Diagnostični center Rogaška, Prvomajska 29A, 3250 Rogaška Slatina*

² *Klinični oddelek za gastroenterologijo, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana*

Korespondenca/ Correspondence:

izr. prof. dr. Bojan Tepeš
dr. med.,
e-mail: bojan.tepes@siol.net

Ključne besede:

Helicobacter pylori, gastritis, rak želodca, Priporočila SZGH, eradikacijsko zdravljenje, rezistentnost na antibiotike

Key words:

Helicobacter pylori, gastritis, gastric cancer, Slovenian Society for Gastroenterology and Hepatology guidelines on the management of Hp infection, antimicrobial resistance

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011;
80: 647–56

Abstract

Infection with *Helicobacter pylori* (Hp) is the most common infection in the world. Half of the world population is infected. The prevalence of infection is declining in the developed world and also in Slovenia, because of better sanitation and eradication therapies. The prevalence of infection with Hp in Slovenia is 25.1 %.

Only 20 % of the infected will develop a duodenal or gastric ulcer, MALT lymphoma or cancer in their lifetime. Hp infection is a risk factor for ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs and salicylates.

Gastroenterologists diagnose the infection with Hp and prescribe therapy. A general practitioner can diagnose the infection by urea breath test or Hp stool test and prescribe therapy in cases of patients with a proven ulcer disease or in patients with first-degree relatives with gastric cancer.

The guidelines on the management of Hp infection, published by the Slovenian Society for Gastroenterology and Hepatology (SZGH) in 2010, recommend one week therapy with proton pump inhibitor (PPI) bid, clarithromycin 500 mg bid and amoxicilline 1000 mg bid in patients without prior therapy with clarithromycin. In the case of prior therapy with macrolides, clarithromycin must be changed for metronidazole 400 mg bid. In the case of therapeutic failure second-line therapy should last 10 days. Second-line therapy can be based on Hp culture and bacterial resistance. The other possibility is PPI bid,

colloidal bismuth subcitrate 120 mg qid, oxytetracycline 250 mg qid, metronidazole 400 mg qid ; sequential therapy: PPI bid 10 days, amoxicillin 1000 mg bid for first 5 days, clarithromycin 500 mg bid and metronidazole 400 mg bid for second 5 days; or PPI bid, amoxicilline 1000 mg bid and levofloxacin 500 mg bid.

Hp is a group I human carcinogen responsible for 65 % of all gastric cancers. National screening for Hp infection in younger population without precancerous lesions in the stomach can reduce the incidence of gastric cancer for 45 %. SZGH recommends that a national Hp screening and therapeutic programme in Slovenia should be prepared.

Izvleček

Z bakterijo *Helicobacter pylori* (Hp) je okuženega več kot polovica človeštva. V zadnjih letih se v razvitih deželah in v Sloveniji zaradi boljših higienskih in bivalnih razmer ter zaradi uspešnega eradikacijskega zdravljenja število okuženih s Hp zmanjšuje. Prevalenca okužbe v Sloveniji je 25,1 %.

Le pri okoli 20 % okuženih s Hp pride do nastanka razjed na želodcu in dvanajstniku, limfoma MALT ali do raka želodca. Okužba poveča nevarnost ulkusnih krvavitev zaradi jemanja nesteroidnih protivnetnih zdravil in acetilsalicilne kisline.

Odkrivanje okužbe in eradikacijsko zdravljenje je v domeni gastroenterologa. Osebni zdravnik diagnosticira okužbo z neinvazivnimi metodami

Prispelo: 11. okt. 2010,
Sprejeto: 25. feb. 2011

(urea dihalni test ali test Hp v blatu) in prične eradikacijsko zdravljenje le v primeru, če ima bolnik že diagnosticirano ulkusno bolezen dvanajstnika, ali v primeru, da ima preiskovanec v prvem dednem redu sorodnika z rakom želodca.

Po priporočilih Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo iz leta 2010 se kot prvo zdravljenje pri bolniku, ki še ni prejel makrolidov, priporoča sedemdnevno zdravljenje z zaviralcem protonske črpalke v dvakratnem standardnem odmerku, klaritromicin 2 x 500 mg in amoksisicilinom 2 x 1000 mg. Če je bil bolnik prej že zdravjen z makrolidi, klaritromicin v eradikacijskem zdravljenju zamenjamo z metronidazolom 2 x 400 mg dnevno. Zdravljenje drugega izbora traja najmanj deset dni. Lahko je ciljano glede na antibiogram; štitirno (zaviralec protonske črpalke v dvojnem odmerku, koloidni

bizmut 4 x 120 mg, oksitetraciklin 4 x 250 mg in metronidazol 4 x 400 mg); sekvenčno (zaviralec protonske črpalke v dvojnem odmerku 10 dni, amoksisicilin 2 x 1000 mg prvih 5 dni, drugih 5 dni klaritromicin 2 x 500 mg skupaj z metronidazolom 2 x 400 mg); ali kot zadnja možnost zaviralec protonske črpalke v dvojnem odmerku, amoksisicilin 2 x 1000 mg in levofloksacin 2 x 500 mg.

Hp je kancerogen I. reda, saj je več kot 65 % rakov želodca povzročeni z okužbo s Hp. Ob zgodnjem ugotavljanju okužbe s Hp pri mlajši populaciji, ko v sluznici želodca še ni predrakavih sprememb, in ob odstranitvi okužbe bi lahko zmanjšali incidenco želodčnega raka za 45 %. Zato in ker je rak želodca drugi najpogostejši rak prebavil, SZGH podpira prizadevanja za pripravo državnega programa za presejanje okužbe s Hp v Sloveniji.

Uvod

Leta 1983 sta Robin Warren in Barry Marshal potrdila povezavo okužbe s *Helicobacter pylori* (Hp) z gastritisom in razjedami želodca in dvanajstnika, kar je spremenilo obravnavo tovrstnih bolnikov.¹ Evropsko združenje za raziskavo okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* (EHSO) je prvo priporočilo za zdravljenje okužbe sprejelo leta 1996, dopolnjena priporočila pa leta 2000 in leta 2007.²⁻⁴ Ameriško združenje za gastroenterologijo (ACG) je svoja zadnja priporočila objavilo leta 2007,⁵ Japonsko združenje za *Helicobacter pylori* (JSHP) pa leta 2009.⁶ Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH) je izdelalo in sprejelo prva nacionalna priporočila za zdravljenje okužbe s Hp leta 1997.⁷ Zaradi vse večje odpornosti Hp na antibiotike so bila leta 2009, leta na 50. rednem srečanju združenja predstavljena druga dopolnjena priporočila o zdravljenju okužbe s Hp v Sloveniji. Po enoletni razpravi so bila sprejeta 12. novembra 2010 na 52. rednem srečanju združenja v Gozdu Martuljku in so prikazana v tem članku.

Indikacije za zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*

V Tabeli 1 so prikazane indikacije za zdravljenje okužbe s Hp, kot so jih sprejela evropska, ameriška, japonska združenja za

gastroenterologijo in hepatologijo in SZGH novembra 2010.

1. Razjeda želodca in dvanajstnika

Najpogostejši vzrok za nastanek razjede dvanajstnika in želodca je uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil in/ali acetil salicilne kisline ter okužba s Hp. Okužba s Hp je prisotna pri 70 % razjed na želodcu in 90 % razjed na dvanajstniku. Raziskave so potrdile, da je izkoreninjenje okužbe najučinkovitejše zdravljenje razjed, hkrati pa se zmanjša verjetnost ponovitve peptične razjede in njenih zapletov.

Meta analiza 24 raziskav, v katero je bilo vključenih 2102 bolnikov, je pokazala, da se 12 mesecev po uspešnem eradikacijskem zdravljenju razjede dvanajstnika pri 98 % bolnikov niso ponovile, razjede želodca pa se niso ponovile pri 97 % bolnikov. Pri bolnikih, ki niso izkoreninili okužbe, je prišlo do ponovitve razjede dvanajstnika pri 61 % in do ponovitve razjede želodca pri 65 %.⁸

Novejše raziskave so pokazale, da uspešno izkoreninjenje Hp zmanjšuje možnost nastanka razjed na dvanajstniku ali želodcu tudi več let po zdravljenju.⁹ V naši raziskavi 4 leta po uspešnem eradikacijskem zdravljenju bolnikov z razjedo dvanajstnika nismo ugotovili ponovitve razjede.¹⁰ Ford in sod. so dokazali, da je eradikacijsko zdravljenje cenovno ugodnejše kot zdravljenje s zaviralci H₂ oziroma zaviralci protonske črpalke.¹¹

2. Limfom MALT

MALT (*angl.* mucosa-associated lymphoid tissue) je nizko maligni B-celični ne-Hodgkinov limfom, ki običajno nastane zaradi aktiviranja limfocitov T v kronično vneti želodčni sluznici, ki jo je povzročila okužba s Hp.

Pri bolnikih s primarnim limfomom želodca, ki je omejen na steno želodca in ne zaseva v področne bezgavke, ozdravitev okužbe s Hp pomeni tudi ozdravitev limfoma MALT pri 60–90 % bolnikov.¹² Eradikacijsko zdravljenje ni učinkovito pri bolnikih s translokacijo 11,18; q21 in pri bolnikih s translokacijo z združitvijo API2 in MALT1.¹³ Čeprav eradikacijsko zdravljenje privede do ozdravitve, so potrebne redne endoskopske kontrole z biopsijo vsaj prvih pet let po ozdravitvi.

3. Atrofični gastritis

Okužba s Hp povzroči kronično vnetje in po več desetletjih okužbe tudi atrofijo in intestinalno metaplazijo v želodcu. Zato se zmanjša izločanje želodčne kisline, gastrina in pepsina.

Atrofični gastritis je predkanceriza za nastanek raka želodca. Številne raziskave so pokazale, da je kronični gastritis ozdravljivo stanje, saj po uspešnem eradikacijskem zdravljenju izgine nevtrofilna in mononuklearna vnetna infiltracija v submukozi, lahko pa se zmanjša tudi atrofija sluznice. Zelo verjetno je intestinalna metaplazija nepovratno stanje, saj kljub uspešnemu eradikacijskemu zdravljenju ne izgine.^{14–24} Zhou in sod. ter Salih in sod. so pri eni tretjini bolnikov s kroničnim Hp-pozitivnim gastritisom in z uspešnim izkoreninjenjem okužbe s Hp v 12-letnem obdobju spremljanja ugotovili napredovanje atrofije in intestinalne metaplazije.^{18,20}

4. Rak želodca

Novejše raziskave so pokazale, da je 65–80 % vseh primerov raka želodca, razen raka ezofagogastričnega prehoda in raka kardije, posledica okužbe s Hp. Ob diagnozi raka pogosto okužbe s Hp ne moremo dokazati, ker bakterija na atrofični sluznici

oz. metaplastični sluznici ne more živeti. Mednarodna organizacija za raziskavo raka (IARC) je že leta 1994 Hp opredelila kot karcinogen I. reda. Za rakom želodca zboli le 1 do 2 % okuženih bolnikov.^{25–33} Ozdravitev okužbe s Hp ni pomembna samo za preprečevanje raka želodca, temveč je pomembna tudi po uspešnem zdravljenju raka z resekcijo želodca. Uemura in sod. so v prospektivni, klinični raziskavi, v kateri je bilo vključenih 1228 bolnikov z zgodnjim rakom želodca, po endoskopski resekciji ugotovili, da se pri bolnikih z izkoreninjeno okužbo s Hp bolezen ni ponovila. V skupini 993 bolnikov, pri katerih okužbe s Hp niso zdravili, pa je prišlo v obdobju 8,5 let spremljanja do ponovitve raka želodca pri 36 bolnikih.³⁴

Wong in sodelavci niso v prospektivni randomizirani klinični raziskavi, v katero je bilo vključenih 1630 Hp-pozitivnih bolnikov, po 7,5 letih ugotovili razlik v pojavljanju raka med skupino, ki je prejela trotirno zdravljenje proti okužbi s Hp, in skupino, ki je jemala placebo ($p = 0,33$). Podrobnejša analiza bolnikov z normalno sluznico želodca, torej bolnikov brez prekancerov ob vključitvi v raziskavo, je pokazala, da je bilo značilno ($p = 0,02$) več primerov raka želodca v skupini s placebom kot v skupini s trotirnim eradikacijskim zdravljenjem.³⁵

Fukase in sodelavci so 544 bolnikov po endoskopski mukozektomiji zgodnjega raka želodca in okužbo s Hp randomizirali v skupino, ki ji je bila okužba s Hp ozdravljena, in v skupino brez ozdravitve. V prvi skupini so ob rednih endoskopskih kontrolah ugotovili 9 ponovnih karcinomov, v kontrolni skupini pa 24 ($p < 0,001$). Raziskavo so po 3 letih zaradi etičnih razlogov prekinili.³⁶

Japonsko združenje za Helicobacter pylori (JSHR) je zaradi teh raziskav leta 2009 v priporočilih sprejelo, da je potrebno vse bolnike z rakom želodca po resekcijem zdravljenju testirati na okužbo s Hp in pri pozitivnih okužbo z zdravljenjem izkoreniniti. Prav tako so sprejeli priporočilo, da je potrebno zdraviti vse bolnike, ki jim odkrijemo okužbo s Hp.⁶

Tabela 1: Slovenska in mednarodna priporočila za zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*.

Indikacije	Maastricht 1996	SZGH 1997	Maastricht II-2000	Maastricht III-2008	ACG 2007	JSHR 2009	SZGH 2010
Razjeda želodca, dvanajstnika	●	●	●	●	●	●	●
limfom MALT	●	●	●	●	●	●	●
Atrofičen gastritis	●	●	●	●	●	●	●
Po operaciji raka želodca	●	●	●	●	●	●	●
Družinska obremenitev z rakom želodca	●	●	●	●	●	●	●
Dispepsija	●	●	●	●	●	●	●
NSPVZ, ASA	●	●	●	●	●	●	●
Anemija, ITP, CU			●	●	●	●	●
GERB pred vzdrževalnim zdravljenjem	●		●	●	●	●	●
Želja bolnika			●	●		●	●
Vsi okuženi bolniki							●

Legenda:

Indikacija ●

Spremenjena indikacija ●

SZGH – Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo

ACG – Amerisko združenje za gastroenterologijo

JSHR – Japonsko združenje za raziskave *Helicobacter pylori*

NSPVZ – nesteroidna protivnetna zdravila

ASA – acetilsalicilna kislina

ITP – idiopatična trombocitopenična purpura

CU – kronična urtikarija

GERB – gastroezofagealna refluksna bolezen

5. Dispepsija

Dispepsija je ena najpogostejših prebavnih težav. Čeprav pri več kot polovici bolnikov ne najdemo organskega vzroka, je European *Helicobacter* Study Group (EHPSG) leta 1996 priporočila pri bolnikih z dispepsijo, mlajših od 45–55 let (odvisno od starostne incidence raka v populaciji), testiranje na okužbo z neinvazivnim testom in nato okužene zdraviti. Izračunali so, da je takšen način obravnave dispeptičnih bolnikov stroškovno upravičen, če je prevalenca okužbe s Hp višja od 20%.³⁷ Za ozdravitev enega bolnika z dispepsijo je tako potrebno zdraviti 15 okuženih bolnikov s Hp.³⁸

SZGH je leta 1997 in ponovno leta 2010 priporočilo, da se pri dispeptičnih bolnikih najprej izključi organski vzrok, šele potem se testira bolnike na okužbo s Hp in Hp-pozitivne zdravi.³

6. Nesteroidna protivnetna zdravila in acetilsalicilna kislina

Okužba s Hp in uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil in acetilsalicilne kisline sta neodvisna nevarnostna dejavnika za nastanek razjede želodca in dvanajstnika. Okužba s Hp pomembno poveča tveganje za krvavitev iz razjede dvanajstnika in želodca pri bolnikih, ki se dolgotrajno zdravijo

z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali acetilsalicilno kislino. Tveganje za ulkusno krvavitev pri bolnikih, ki prejemajo nesteroidna protivnetna zdravila, je 7-krat večje kot pri bolnikih, ki ne jemljejo nesteroidnih protivnetnih zdravil (95-odstotni interval zaupanja 3,3–14,8). Ob sočasni okužbi s Hp se tveganje za ulkusno krvavitev tovrstnih bolnikov poveča na 14,9 (95-interval zaupanja 7,6–29,1). Pri Hp negativnih bolnikih, ki prejemajo acetilsalicilno kislino, je tveganje za ulkusno krvavitev 3,1 (95-odstotni interval zaupanja 1,0–9,1), pri Hp-pozitivnih je tveganje 22,8 (95-odstotni interval zaupanja 9,8–53,1).³⁹ Danes vsa združenja priporočajo testiranje in izkoreninjenje pred uvedbo dolgotrajnega zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in/ali acetilsalicilno kislino in pri vseh dolgotrajnih uporabnikih teh učinkovin ob diagnosticiranju ulkusne bolezni z zapleti ali brez njih.²⁻⁷

7. Anemija, idiopatska trombocitopenična purpura, kronična urtikarija

Vzročnost med anemijo, idiopatsko trombocitno purpuro in kronično urtikarijo za sedaj ni potrjena, čeprav so dokazane povezave, predvsem sideropenične anemije in okužbe s Hp. Verjetno je sideropenična anemija posledica slabše absorpcije železa pri bolnikih s kroničnim atrofičnim gastritisom, nizkih koncentracij vitramina C ali pa je posledica prikrite krvavitve zaradi kroničnega erozivnega gastritisa.^{40,41}

Franchini in sod. so v meta analizi bolnikov z idiopatsko trombocitopenično purpuro po eradikacijskem zdravljenju ugotovili porast trombocitov pri 40–60 % bolnikov.⁴²

V dveh drugih kliničnih raziskavah so ugotovili, da lahko po eradikacijskem zdravljenju okužbe s Hp pride do izboljšanja simptomov kronične urtike.^{43,44}

8. Bolniki z gastroezofagealno reflukšno boleznijo (GERB) in dolgotrajnim zdravljenjem z zaviralci protonске črpalke

Novejše raziskave so pokazale, da eradikacijsko zdravljenje okužbe s Hp ne pov-

zroči poslabšanja GERB in ne vpliva na uspešnost zdravljenja z zaviralci protonске črpalke.⁴⁵⁻⁴⁷ Pri bolnikih z GERB, ki potrebujejo dolgotrajno ali celo trajno zdravljenje z zaviralci protonске črpalke in so okuženi s Hp, lahko tovrstno zdravljenje povzroči poslabšanje okužbe in vnetja v korpusu želodca, s tem pa je možnost za nastanek atrofije in intestinalne metaplazije večja. To bi dolgoročno pomenilo večje tveganje za nastanek intestinalnega raka želodca. Zato je potrebno pri bolnikih z GERB pred začetkom dolgotrajnega zdravljenja bolnikov z zaviralci protonске črpalke ugotoviti morebitno okužbo in jo ustrezno zdraviti.^{48,49}

Diagnostika okužbe s *Helicobacter pylori*

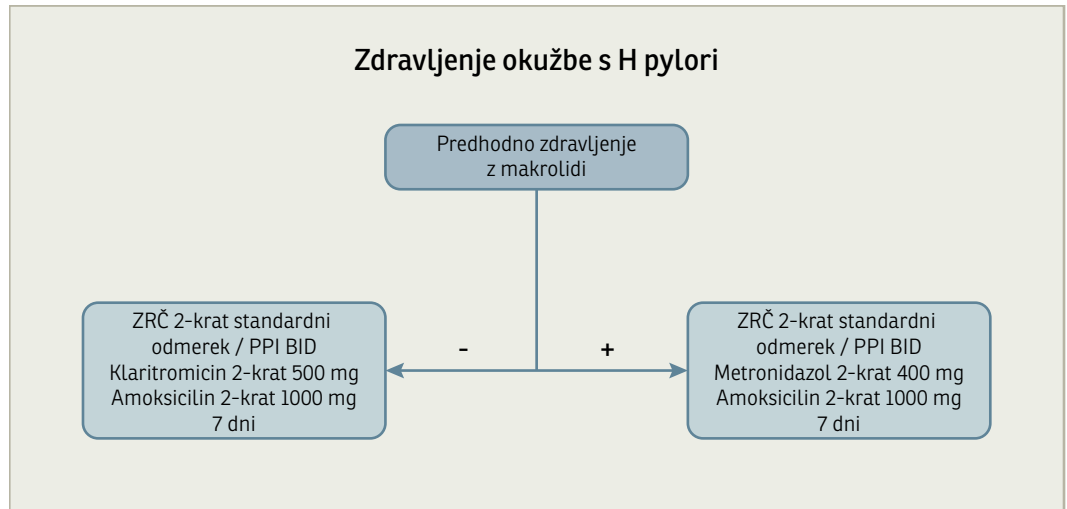
Za ugotavljanje okužbe uporabljamo invazivne metode, kot so histološki pregled želodčne sluznice, hitri ureazni test in priprava kulture za mikrobiološko testiranje, in neinvazivne metode, kot so urea dihalni test, pregled blata na prisotnost bakterije Hp in serološke preiskave.

Glede na vse večjo odpornost Hp na antibiotično zdravljenje, SZGH podobno kot v prvih priporočilih svetuje, da diagnosticiranje in eradikacijsko zdravljenje izvajajo gastroenterologi oziroma specialisti družinske medicine po navodilih gastroenterologov.

Družinski zdravnik lahko diagnosticira okužbo z neinvazivno metodo samo v primeru, ko ima bolnik že znano ulkusno bolezen dvanajstnika ali želodca, ali ima sorodnika z rakom želodca v prvem dednem redu. Kot neinvazivne teste priporočamo dihalni test urea ali določitev H. pylori v blatu.⁵⁰⁻⁵²

Po eradikacijskem zdravljenju moramo vedno preveriti uspešnost izkoreninjenja Hp. Običajno uspešnost preverjamo z neinvazivnimi testi (urea dihalni test, monoklonalni test določitve HP v blatu). Pri bolnikih z razjedo želodca ali limfomom MALT moramo vselej opraviti endoskopske preglede z biopsijo.^{3-7,53}

Tabela 2: Slovenska priporočila za začetno zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*.



Zdravljenje okužbe s *Helicobacter pylori*

Standardno zdravljenje okužbe s Hp traja v Evropi in na Japonskem en teden in je sestavljeno iz zaviralca protonske črpalke in dveh antibiotikov (klaritromicin, amoksisicilin/metronidazol). V ZDA priporočajo enako zdravljenje, ki traja 10–14 dni.²⁻⁵ Eradikacijsko zdravljenje je uspešno v 57–80 % in je odvisno od antimikrobne rezistentnosti in sodelovanja bolnika.⁵³⁻⁵⁵ V zadnjih evropskih priporočilih (Maastrich 3) priporočajo, da pri zdravljenju ne predpisujemo klaritromicina, če je rezistentnost Hp na klaritromicin višja od 15–20 %. Če je rezistentnost na metronidazol višja od 40 %, pa naj se metronidazol ne uporablja.⁵ V Evropi je rezistentnost na klaritromicin med 1 % in 21,3 %, na metronidazol med 14,4 % in 38 %.⁵⁶ V Sloveniji se je v zadnjih desetih letih rezistentnost na metronidazol in klaritromicin spremenila. Leta 1999 je bila na klaritromicin 3,7 %, na metronidazol pa 18,5 %, leta 2009 pa je bila na klaritromicin 17,5 %, na metronidazol pa 18,6 %.⁵⁸

Zaradi vse večje odpornosti Hp na klaritromicin je SZGH 2010. leta sprejelo nova priporočila za eradikacijsko zdravljenje, ki so prikazana v Tabelah 2 in 3.

V prvem koraku zdravljenja pri bolniku, ki še ni prejel makrolidov, priporočamo sedemdnevno zdravljenje z zaviralcem protonske črpalke v dvakratnem standardnem odmerku, klaritromicin 2 x 500 mg in amoksisicilin 2 x 1000 mg. Če je bolnik že prej pre-

jemal makrolide, je zdravljenje prve izbire sedemdnevno zdravljenje z zaviralcem protonske črpalke v dvakratnem standardnem odmerku, z metronidazolom 2 x 400 mg in z amoksisicilnom 2 x 1000 mg. V primeru alergije na penicilin pa amoksisicilin v prvem zdravljenju zamenjamo z metronidazolom, pri drugi shemi pa s klaritromicinom.

Uspeh eradikacijskega zdravljenja moramo preveriti mesec dni po zaključku zdravljenja, običajno z neinvazivnimi metodami, kot so dilalni test urea in določitev monoklonskih protiteles proti Hp v blatu.^{4,59,60} Vsaj 10 dni pred kontrolo mora bolnik prenehati jemati zaviralce protonske črpalke ali zaviralce H₂.

Po neuspešnem zdravljenju z učinkovinami prve izbire moramo v prvi vrsti izključiti slabo sodelovanje bolnika pri zdravljenju in odpornost Hp na uporabljene antibiotike.⁶¹ Zdravljenje druge izbire traja najmanj deset dni. Uporabljamo različne kombinacije učinkovin, ki so opisane v Tabeli 3. Zdravljenje druge izbire je lahko ciljano glede na antibiogram, vendar tovrstno zdravljenje zaradi večjih stroškov običajno uporabljamo v zdravljenju tretje izbire. Štirirno zdravljenje (zaviralec protonske črpalke v dvojnem odmerku, koloidni bizmut, oksitetraciklin in metronidazol) je uspešno v več kot 60 %.⁶² Žal tovrstno zdravljenje v Sloveniji ni mogoče, ker ni na voljo koloidnega bizmuta niti oksitetraciklina.

V zadnjih letih so zelo spodbudni rezultati sekvenčnega zdravljenja (zaviralec protonske črpalke v dvojnem odmerku 10 dni,

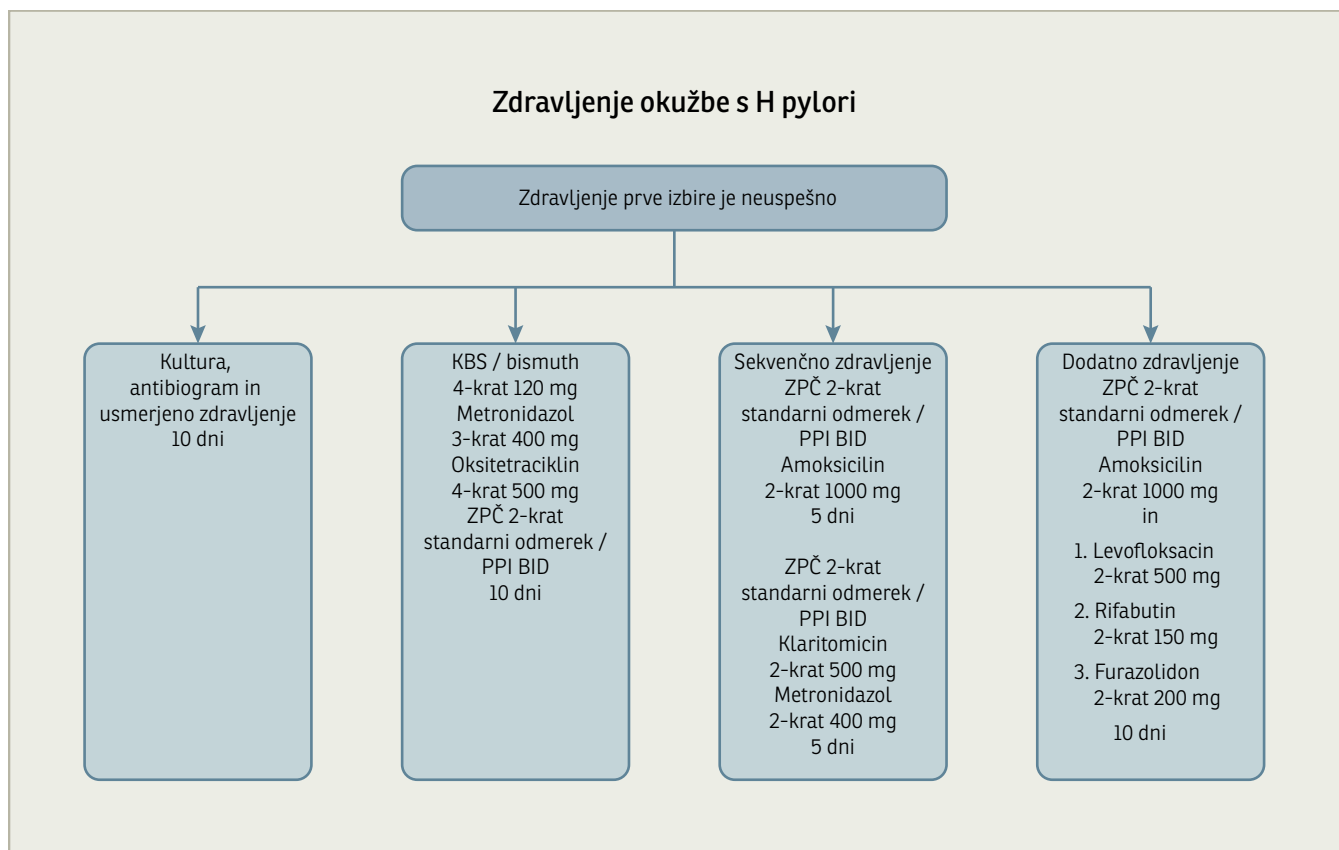


Tabela 3: Slovenska priporočila za zdravljenje v primeru neuspeha začetnega zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*.

amoksisicilin 2 x 1000 mg prvih 5 dni, drugih 5 dni klaritromicin 2 x 500 mg skupaj z metronidazolom 2 x 400 mg). V meta analizi 24 raziskav, opravljenih v Italiji, ki so uporabljale sekvenčno zdravljenje, so ozdravitev dosegli pri 91,3 % bolnikov.⁶³ Izkazalo se je tudi, da je sekvenčno zdravljenje učinkovitejše od klasičnega tritirnega zdravljenja, predvsem pri bolnikih s primarno odpornostjo Hp na klaritromicin.⁶⁴ Uspeh sekvenčnega zdravljenja je potrebno potrditi tudi zunaj Italije, preden bomo tak način zdravljenja splošno priporočili.

Kot zadnja možnost se pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje prve izbire neuspešno, priporoča desetdnevno zdravljenje z zaviralcem protonske črpalke v dvojnem odmerku, amoksisicilinom 2 x 1000 mg in levofloksacinom 2 x 500 mg (ali z rifabutinom 2 x 150 mg, ali z furazolidonom 2 x 200 mg). Žal pa pri teh kombinacijah ugotavljajo zelo hiter nastanek odpornosti.⁶⁵

Zgodnje zdravljenje okužbe za preprečevanje nastanka raka želodca

Rak želodca je po incidenci na četrtem mestu, po umrljivosti pa na drugem mestu med vsemi vrstami raka.⁶⁶ Po podatkih Registra raka Slovenija sodimo v skupino držav s srednje visokim tveganjem za nastanek raka želodca. Incidenca se je v zadnjih dvajsetih letih ustalila in je 22,9/100.000 prebivalcev. V Sloveniji je 2007. leta zbolelo 461 ljudi (280 moških in 186 žensk), umrlo pa je 360 bolnikov (218 moških in 142 žensk). Petletno preživetje znaša okoli 22 %.⁶⁷

Kljub dobremu operacijskem zdravljenju in novim zdravljenjem, tudi z biološkimi zdravili, je napoved izida zdravljenja bolnikov najbolj odvisna od stadija bolezni ob diagnozi. Preživetje bolnikov danes lahko izboljšamo le s presejanjem na okužbo s Hp in zdravljenjem okuženih bolnikov brez težav v zgodnjem življenjskem obdobju.⁶⁸

V državah z visoko incidenco raka želodca (40–70/100.000 prebivalcev) priporočajo presejanje populacije na prisotnost okuž-

be s Hp in zdravljenje okuženih bolnikov. Po ozdravitvi okužbe je relativno tveganje za nastanek raka želodca 0,56 (95-odstotni interval zaupanja 0,4–0,8). Zato so na Azijsko–Pacifiški konsenzualni konferenci leta 2008 priporočili presejanje na prisotnost okužbe s HP v vseh državah, kjer je incidenca raka želodca višja kot 20/100.000 prebivalcev. Priporočajo, da se presejanje začne v starosti okrog 20 let, ko zaradi okužbe s Hp še ni prišlo do nastanka predkancerov v sluznici želodca. Izračunali so, da bi se tako zmanjšala zboleznost za rakom želodca za 45 %. V državah z visoko incidenco je za preprečitev nastanka enega primera raka želodca potrebno ozdraviti okužbo s Hp pri 227 bolnikih.⁶⁹

Tri klinične raziskave so potrdile stroškovno učinkovitost presejanja za okužbo s Hp v državah s srednjo ali visoko incidenco raka želodca. Seveda je stroškovna učinkovitost odvisna od prevalence okužbe s Hp. V ZDA, kjer sta prevalenca okužbe s Hp in prevalenca raka želodca nizki, so izračunali, da bi bil zaradi presejanja strošek za leto pridobljenega življenja 25.000 dolarjev. Na Kitajskem, kjer sta visoki tako prevalenca okužbe s Hp kot tudi incidenca raka želodca, bi bil strošek za leto pridobljenega življenja 1500 dolarjev.^{70–72}

Slovenija sodi z incidenco 22,9/100.000 prebivalcev v skupino držav s srednje visokim tveganjem za nastanek raka želodca.⁶⁷ Po zadnjih raziskavah je prevalenca okužbe s Hp v Sloveniji 25,1 %. V isti raziskavi je bilo tudi ugotovljeno, da je prevalenca okužbe v starosti 20 let 23 %.⁷²

Glede na sorazmerno visoko incidenco bolnikov z rakom želodca in njihovo slabo preživetje je SZGH leta 2010 podprlo prizadevanja posameznih strokovnjakov za pripravo državnega programa za presejanje za okužbo s Hp in zdravljenje okuženih.

Literatura

1. Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273–4.
2. European Helicobacter Pylori Study Group. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8–13.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection—The Maastricht 2–2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167–80.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection : the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772–81.
5. Chey W, Wong B. American College of Gastroenterology Guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808–25.
6. Asaka M, Kato M, Takahashi S, Fokuda Y, Sugiyama T, Ota H, et al. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter* 15; 1–20.
7. Tepeš B, Križman I. Priporočila za zdravljenje okužbe z bakterijo Helicobacter pylori v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 1998; 67: 159–62.
8. Leodoler A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with Helicobacter pylori –associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1949–58.
9. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gené E, Dominguez Muñoz JE. H pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD004062.
10. Tepeš B, Kavčič B, Gubina M, Križman I. A four year follow-up of duodenal ulcer patients after Helicobacter pylori eradication. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1746–50.
11. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy in Helicobacter pylori positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1833–55.
12. Montalban C, Norman F. Treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Helicobacter pylori eradication and beyond. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6: 361–71.
13. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, Pruneri G, Ponzoni M, Conconi A, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-Helicobacter pylori therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1979–83.
14. Tepeš B, Kavčič B, Zaletel-Kragelj L, Gubina M, Ihan A, Poljak M. Two-to four-year histologic follow-up of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication. *J Pathol* 1999; 188: 24–29.

15. Sung JJ, Lin SR, Ching JY. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119: 7–14.
16. Rocco A, Suriani R, Cardesi E, Venturini I, Mazzucco D, Nardone G. Gastric atrophy and intestinal metaplasia changes 8 years after *Helicobacter pylori* eradication. A blind, randomized study. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2002; 48: 175–8.
17. Ito M, Haruma K. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1449–56.
18. Zhou L, Sung JJ, Lin S. A five year follow-up study on the pathologic changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *Chin Med J* 2003; 116: 11–14.
19. Lu B, Chen MT, Fan YH, Liu Y, Meng LN. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 3-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6518–20.
20. Salih BA, Abasiyanik MF, Saribasak H, Hutten O, Sander E. A follow-up study on the effect of *Helicobacter pylori* eradication on the severity of gastric histology. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1517–22.
21. Mera R, Fonham ET, Bravo LE. Long term follow-up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2005; 54: 1536–40.
22. Arkkila PE, Seppala K, Farkkila M, Veijola L, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication in the healing of atrophic gastritis: one year prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 782–90.
23. Correa P, Fonham ET, Bravo JC. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti *Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1881–8.
24. You WC, Brown LM, Zhang L. Randomized double blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 974–83.
25. IARC Working Group on the evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Helicobacter pylori*. In: *Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori*. In: Schistosomes and expert Opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans. Lyon: IARC; 1994. p. 177–240.
26. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001; 12: 1348–53.
27. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36: 873–80.
28. Norton JA, Ham CM, Dam JV, Jeffrey RB, Longacre TA, Huntsman DG, et al. CDH1 truncating mutations in the E-Cadherin gene: in indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg* 2007; 245: 873–879.
29. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124: 1193–1201.
30. Figueireido C, Machado JC, Pharoah PP, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1680–7.
31. Hold GL, Rabkin CS, Chow WH. A functional polymorphisms of toll-like receptor 4 gene increases risk of gastric carcinoma and its precursors. *Gastroenterology* 2007; 132: 905–12.
32. Wang C, Yuan Y, Hunt RH. The association between *Helicobacter pylori* and early gastric cancer: a meta analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1789–98.
33. Brenner H, Arndt V, Stagmaier C, Ziegler H, Rothenbacher D. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am J Epidemiol* 2004; 159: 252–58.
34. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 639–42.
35. Wong BC, Lam SK, Wong WM. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in high risk region of China: a randomized control trial. *JAMA* 2004; 291: 187–94.
36. Fukase K, Kato M, Kokuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-labeled, randomised control trial. *Lancet* 2008; 372: 350–2.
37. Spiegel BM, Vakil NB, Ofmann JJ. Dyspepsia management in primary care: a decision analysis of competing strategies. *Gastroenterology* 2002; 122: 1270–85.
38. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, Delaney B, Forman D. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2621–6.
39. Lanás A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomoll F, Montserrat F, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 507–15.
40. Du Bois S, Kearney D. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection. A review of evidence. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 453–9.
41. Baggett HC, Parkinson AJ, Muth PT, Gold BD, Gessner BD. Endemic iron deficiency associated with *Helicobacter pylori* infection among school-aged children in Alaska. *Pediatrics* 2006; 117: 396–404.
42. Franchini M, Cruciani MM, Mengoli CC. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 237–46.
43. Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acta Dermatol* 2003; 49: 861–4.

44. Fukuda S, Shimoyama T, Umegaki N, Mikami T, Nakano H, Munakata A. Effect of Helicobacter pylori eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. *J Gastroenterol* 2004; 39: 827–30.
45. McColl KE, Dickson A, El-Nujumi A, El-Omar E, Kelman A. Symptomatic benefit 1–3 years after H pylori eradication in ulcer patients: impact on gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 101–5.
46. Moayyedi P, Bardhan C, Young L, Dixon MF, Brown L, Axon AT. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1120–6.
47. Laine S, Sugg J. Effect of Helicobacter pylori eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1992–7.
48. Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, Bloemena E, Thijs JC, Snel P, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000; 46: 615–21.
49. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg Knol EC, Snel P, Goldfain D, et al. Cure of Helicobacter pylori infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of randomized controlled trial. *Gut* 2004; 53: 12–20.
50. Tepeš B. Diagnostika okužbe z bakterijo Helicobacter pylori. *Farm vestn* 1998; 49: 53–61.
51. Tepeš B. Helicobacter pylori v novem milenijumu. *Gastroenterolog* 2004; 8 (supl 2): 54–9.
52. Tepeš B. Comparison of two invasive diagnostic tests for Helicobacter pylori after antimicrobial therapy *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 330–32.
53. Bochenek VJ, Peters S, Fraga PD. Helicobacter pylori pantoprazole eradication (HELPPPE) study group. Eradication of Helicobacter pylori by 7-day triple regimens combining pantoprazole with clarithromycin, metronidazole, or amoxicillin in patients with peptic ulcer disease: results of two double-blind, randomized studies. *Helicobacter* 2003; 8: 626–42.
54. Vakil N, Lanza F, Schwartz H, Barth J. Seven-day therapy for Helicobacter pylori in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 99–107.
55. Tepeš B, Ojsteršek Z. Uspešnost zdravljenja okužbe s Helicobacter pylori v Sloveniji v letu 2008. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 19–24.
56. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2007; 133: 996–1001.
57. Gubina M, Tepeš B, Gorenšek M, Križman I, Ihan A, Poljak M. Sensitivity of Helicobacter pylori to eight antibiotics. The 5th International conference of the Macrolides, Azolides, Streptogramins and ketolides; 2000 Jan 26–28; Seville, Spain. p. 86.
58. Jeverica S, Tepeš B, Ihan A, Škvarč M. Primarna odpornost bakterije Helicobacter pylori. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 25–30.
59. Megraud F, Burette A, Glupczynski Y, Fiocca R, Logan R, Quina M. Comparison of tests for assessment of Helicobacter pylori eradication: results of a multi-center study using centralized facility testing. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 629–33.
60. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Gasbarrini G. Noninvasive antigen based assay for assessing Helicobacter pylori eradication: a European multicenter study. the European Helicobacter pylori HpSA Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 925–9.
61. Tepeš B, Gubina M. Razlogi za neuspeh protibakterijskega zdravljenja okužbe z bakterijo Helicobacter pylori in naše terapevtske možnosti. *Zdrav Vestn* 2004; 73: 5003–6.
62. Hojo M, Miwa H, Nagahara A, Sato N. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for Helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 690–700.
63. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor JPA, Megraud F, O'Morain CA. The sequential therapy regimen for Helicobacter pylori eradication. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 905–18.
64. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for Helicobacter pylori infection in patients naïve to treatment. *Ann Intern Med* 2008; 148: 923–31.
65. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta analysis: levofloxacin-based rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 35–44.
66. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000, the global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37: S4–66.
67. Rak v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2010.
68. Tepeš B. Can gastric cancer be prevented? *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 (Suppl 7): 71–7.
69. Talley NJ, Fock KM, Moayyedi P. Gastric cancer consensus conference recommends Helicobacter pylori screening and treatment in asymptomatic persons from high risk populations to prevent gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 510–14.
70. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modelling cost-effectiveness of Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *Lancet* 1996; 348: 150–4.
71. Fendrick AM, Cherner ME, Hirth RA, Bloom BS, Bandekar RR, Scheiman JM. Clinical and economic effects of population – based Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer. *Arch Intern Med* 1999; 159: 142–8.
72. Gubina M, Tepeš B, Vidmar G, Ihan A, Logar J, Wraber-Herzog B. Prevalenca protiteles proti bakteriji Helicobacter pylori v Sloveniji v letu 2005. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 169–73.