

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
A Helicobacter pylori fertőzés kezelésének időszerű kérdéseiről
(1. módosított változat)

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

I. Alapvető megfontolások

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 szocioökonómiai 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, nyelvhát), 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:
 - gasztroenterológusok: 69 %
 - egyéb eü. személyzet: 40 %
 - nem eü. személyzet: 32 %

Hazai adatok, új következtetések

1. Az elmúlt években 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 életkorról 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 életkorról 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, majd 2003-ban megerősített 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 clarithromycin rezisztenciájának biopsziás mintákból történő meghatározására hazánkban is több helyen elérhető a FISH assay (CreaFastR) mikrobiológiai vizsgálati módszer. A módszer ajánlott: feltételezett primer és /vagy szekunder slarithromycinrezisztencia 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 lemerésére 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	Specifititás	Szenzitivitás	Ár	Megjegyzés
Gyors ureázteszt (RUT)	95 %	90 %	Olcsó	Gyors, egyszerű, a vér rontja a szenzitivitást, kontamináció miatt a specifitást is
Tenyésztés	100 %	Változó (ld. fent)	Kp. drága	Gyakorlott laboratóriumi személyzetet igényel
Szövettan	95%	95 % (erősen változó)	Kp. drága	Kis számú baktérium 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	Specifititás	Szenzitivitás	Ár	Megjegyzés
Széket 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	Specifititás	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 specifititás 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 metronidazzal 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 súlyosítja a GERD tünettét

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 2x standard dózis + clarithromycin 500 mg 2x + amoxicillin 1000 mg 2x vagy

PPI 2x standard dózis + clarithromycin 500 mg 2x + metronidazol 500 mg 2x

Második vonalbeli eradicatio terápia

Minimum 7 napig

PPI 2x standard dózis + bizmut szubszalicilát /szubcitrtá 120 mg 4x + metronidazol

500 mg 3x + tetraciklin 500 mg 4x

Megjegyzések

o A fenti gyógyszeradatok felnőtt betegekre vonatkoznak.

o Az első vonalbeli eradicatio a clarithromycin/amoxicillin tartalmú kombináció javasolt elsősorban, amennyiben a beteg nem penicillin érzékeny.

o A második vonalbeli eradicatio általában hatásosabb, ha az első vonalbeli sikertelen kezelés clarithromycin + amoxicillin tartalmú szerekkel zajlott.

- o Hazánkban jelenleg a tetraciklinkészítmény 500 mg-os kiszerelésben is elérhető, a készítményt az első hazai konszenzusértekezlet óta vezették be.
- o Jelenleg eradiciós kezelésre alkalmas, gyári készítésű bizmuttartalmú szer nem érhető el. Várható, hogy a koloidális bizmut-szubcitrát (CBS) gyógyszerári forgalmazása ismét megkezdődik.

Kezelési stratégiák

- o 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.
- o Szövődménymentes nyombélfekély esetén a sikeres eradiciós terápia a savszekréciógátló kezelés folytatása nélkül is elégséges lehet a fekély teljes gyógyulásának elérésére.
- o 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.
- o Eradiciót indokló körképekben, 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.
- o 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.
- o Az un. *H. pylori*val összefüggő extraalimentáris körképekben az eradició általában nem indokolt. Eseti eradiciós kezelés előtt a gasztroenterológussal történő konzultáció feltétlenül javasolt.
- o 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.
- o 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:

- extragastroduodenalis betegségekben mint gócot, ha nincs terápiás konzekvenciája

- mint okot GERD esetében

4. Ajánlott a *H. pylori* diagnosztika és pozitívitás 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 eradiciót követően a kezelés sikerességének lemerése UBT segítségével minden esetben indokolt (kivéve, ha ulcus ventriculi miatt történt az eradició, mert ilyenkor gasztroszkópos kontroll is kötelező).

Posteradiciós kontroll UBT segítségével:

- o Legkorábban 2 héttel a PPI elhagyása után

- o Legkorábban 1 héttel a H2Ra elhagyása után

o Legkorábban 6 héttel az eradicatio befejezése után.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék