

Witold Bartnik¹, Danuta Celińska-Cedro², Jan Dzieniszewski³, Wiktor Łaszewicz⁴,
Tomasz Mach⁵, Krzysztof Przytułski¹, Barbara Skrzydło-Radomańska⁶

¹Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

²Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

³Klinika Chorób Metabolicznych i Gastroenterologii, Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa

⁴Katedra Pielęgniarstwa, Wydział Medyczny, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn

⁵Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

⁶Katedra i Klinika Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny, Lublin

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące diagnostyki i leczenia zakażenia *Helicobacter pylori*

Guidelines from the Polish Society of Gastroenterology for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection

WSTĘP

Zakażenie *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) jest powszechne. Około 50% ludności świata jest zakażone tym drobnoustrojem. Stopień zakażenia różni się w zależności od regionu geograficznego. W Europie Zachodniej, Ameryce Północnej i Australii zakażone jest 20–40% populacji, a w Ameryce Południowej, Afryce i na niektórych obszarach Azji odsetki te dochodzą do 100%. Według danych z 2004 roku w Polsce zakażenie dotyczyło 84% osób dorosłych i 32% dzieci do 18. roku życia, co stawia nasz kraj w czołowie państw europejskich o dużym rozpowszechnieniu zakażenia [1].

Rezerwuarem *H. pylori* jest człowiek, u którego bakterie bytują w środowisku mikroaerofilnym pod warstwą śluzu pokrywającego komórki nabłonkowe w części przedodźwierznikowej żołądka. Komórki bakteryjne wytwarzają ureazę – enzym rozkładający mocznik do amoniaku i dwutlenku węgla. W środowisku wodnym amoniak tworzy jony amoniowe o oddziaływaniu zasadowym, dzięki czemu *H. pylori* może przetrwać w kwaśnym środowisku żołądkowym. Bakterie przenoszą się od człowieka do człowieka. Do zakażenia dochodzi przeważnie w dzieciństwie w obrębie własnej

rodziny (między rodzicami a dziećmi lub między rodzeństwem) [2].

Większość osób zakażonych *H. pylori* nie ma żadnych objawów ani chorób związanych z tą bakterią. Ocenia się, że tylko u 10–20% zakażonych powstają konkretne choroby wywołane przez ten drobnoustrój. Do częstszych spośród tych chorób należą zapalenia żołądka i wrzody trawienne żołądka lub dwunastnicy, a do rzadszych rak żołądka i chłoniak typu MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*). Z zakażeniem *H. pylori* mogą być związane także choroby spoza przewodu pokarmowego, których przykładem jest niedokrwistość z niedoboru żelaza [3].

Poważne skutki zakażenia *H. pylori* powodują, że w wielu krajach opracowuje się wytyczne leczenia tej infekcji. W ostatnich latach dodatkowym czynnikiem narzucającym potrzebę wprowadzenia skuteczniejszych metod leczenia jest zmniejszanie się odsetka eradykacji uzyskiwanego za pomocą dotychczasowych strategii. W Polsce ostatnie wytyczne leczenia zakażeń *H. pylori* zostały opublikowane w 2008 roku [4]. Od tego czasu zaszły istotne zmiany dotyczące wrażliwości bakterii na antybiotyki i skuteczności leczenia eradykacyjnego. Dlatego w 2013 roku Polskie

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.
Witold Bartnik
Klinika Gastroenterologii,
Hepatologii i Onkologii
Klinicznej, CMKP
ul. Roentgena 5
02-781 Warszawa
tel.: 22 546 23 28
faks: 22 546 30 35
e-mail: wbartnik@coi.waw.pl

Tabela 1. Wskazania do leczenia zakażenia *Helicobacter pylori* u osób dorosłych

Choroba wrzodowa żołądka/dwunastnicy — aktywna, nieaktywna i powikłana
Chłoniak żołądka typu MALT
Zanikowe zapalenie żołądka
Stan po resekcji żołądka z powodu raka
Krewni 1. stopnia chorych na raka żołądka
Dyspepsja niediagnozowana lub czynnościowa
Długotrwałe leczenie inhibitorami pompy protonowej
Planowane dłuższe leczenie NLPZ
Samoistna plamica małopłytkowa
Niewyjaśniona niedokrwistość z niedoboru żelaza
Niedobór witaminy B ₁₂
Życzenie wyrażane przez pacjenta

MALT — *mucosa associated lymphoid tissue*; NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne

Towarzystwo Gastroenterologii powołało zespół do opracowania nowych zasad postępowania w zakażeniu *H. pylori* dostosowanych do aktualnych potrzeb. Ważnym przewodnikiem przy opracowywaniu tych zasad były uzgodnienia europejskie opublikowane w 2012 roku i znane jako konsensus Maastricht IV/Florencja [5].

WSKAZANIA DO ERADYKACJI HELICOBACTER PYLORI

Klasyczne wskazania do eradykacji *H. pylori* przedstawiono w tabeli 1. Konsensus Maastricht IV/Florencja wprowadził jedno dodatkowe wskazanie — niedobór witaminy B₁₂. W tym miejscu będą omówione tylko te wskazania, które wcześniej budziły kontrowersje.

Dyspepsja niediagnozowana i czynnościowa

W przypadku dyspepsji niediagnozowanej występującej w populacji, w której częstość zakażenia *H. pylori* przekracza 20%, wskazana jest eradykacja według strategii „testuj i lecz”. Strategia ta pozwala uniknąć kosztów i niedogodności badania endoskopowego i jest zarezerwowana dla pacjentów z małym ryzykiem wystąpienia raka żołądka (wiek dla polskiej populacji do 45 lat). U pacjentów w wieku do 45 lat z dyspepsją niediagnozowaną strategia „testuj i lecz” jest korzystniejsza niż stosowanie inhibitora pompy protonowej (IPP) [5]. Testowanie w kierunku obecności *H. pylori* obowiązuje także w dyspepsji zdiagnozowanej jako czynnościowa, chociaż eradykacja tych bakterii powoduje poprawę objawową zaledwie u jednego na 12 leczonych pacjentów [5, 6].

Zakażenie *Helicobacter pylori* a choroba refluksowa przełyku

W badaniach populacyjnych zakażenie *H. pylori* i choroba refluksowa przełyku (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) pozostają w stosunku odwrotnie proporcjonalnym. Mimo to eradykacja ani nie wywołuje, ani nie zaostrza GERD [7, 8]. Co więcej, część ekspertów utrzymuje, że infekcja *H. pylori* nie wpływa na skutki długotrwałej terapii z zastosowaniem IPP [1, 9]. Długotrwałe leczenie IPP u pacjentów z infekcją *H. pylori* jest jednak połączone z rozwojem zapalenia z dominującą lokalizacją w trzonie żołądka, co przyspiesza proces utraty elementów gruczołowych w błonie śluzowej. Po eradykacji następuje odwrócenie tendencji do zanikowego zapalenia błony śluzowej, jednak bez dowodów, że prowadzi to do redukcji ryzyka raka żołądka [7, 8].

Zakażenie *Helicobacter pylori* a niesteroidowe leki przeciwzapalne i aspiryna

Zakażenie *H. pylori* jest związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju niepowikłanych lub powikłanych wrzodów żołądka i dwunastnicy w czasie stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub małych dawek aspiryny. Zakażenie i NLPZ są niezależnymi czynnikami ryzyka choroby wrzodowej i związanych z nią powikłań, głównie w postaci krwawienia [9]. Eradykacja zmniejsza ryzyko powstania owrzodzeń w czasie stosowania tych leków i należy ją przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia NLPZ, zwłaszcza u pacjentów z wywiadem wrzodowym [10]. Sama erady-

kacja nie zmniejsza jednak ryzyka powstania owrzodzeń u pacjentów już stosujących NLPZ i oprócz przeprowadzenia eradykacji należy stale stosować u nich IPP [11]. Eradykację *H. pylori* należy przeprowadzić także u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie stosujących małe dawki aspiryny. Po skutecznej eradykacji ryzyko krwawienia u tych pacjentów jest mniejsze nawet bez leczenia gastroprotekcji [5, 12].

Helicobacter pylori a choroby o lokalizacji pozażołądkowej

Istnieje powiązanie *H. pylori* z niewyjaśnioną co do przyczyn niedokrwistością z niedoboru żelaza, samoistną małopłytkowością (ITP, *idiopathic thrombocytopenic purpura*) i niedoborem witaminy B₁₂. W tych stanach należy przeprowadzić eradykację bakterii. Związek *H. pylori* z niewyjaśnioną anemią z niedoboru żelaza został dowiedziony zarówno w populacji pacjentów pediatrycznych, jak i dorosłych, co potwierdziły w ostatnich latach dwie odrębne metaanalizy [13, 14]. Podobnie, odnośnie do pacjentów z ITP, systematyczny przegląd literatury wykazuje poprawę w postaci wzrostu liczby trombocytów u ponad 50% chorych po skutecznej eradykacji, szczególnie w krajach o wysokiej częstotliwości występowania infekcji *H. pylori* [15].

W odniesieniu do chorób neurologicznych, takich jak udar mózgu, choroba Alzheimera i idiopatyczna choroba Parkinsona oraz choroby niedokrwiennej serca, mimo coraz wyraźniejszych i interesujących powiązań, na razie brak jest rekomendacji co do konieczności eradykacji.

Oprócz chorób wywołanych przez *H. pylori* lub związanych z tym patogenem, powodem do leczenia może być życzenie wyrażone przez pacjenta bez objawów chorobowych, pod warunkiem szczegółowego przedstawienia mu przez lekarza możliwych korzyści eradykacji oraz powikłań wynikających z leczenia antybiotykami.

ROZPOZNAWANIE ZAKAŻENIA HELICOBACTER PYLORI

Badanie służące rozpoznaniu zakażenia *H. pylori* zaleca się wykonać tylko w przypadku planowanego leczenia. Metody diagnostyczne dzielą się na inwazyjne i nieinwazyjne (tab. 2). Wybór metody zależy od aktualnej sytuacji klinicznej chorego i potrzeby wykonania bada-

nia endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego. U chorego ze wskazaniem do badania endoskopowego metodami z wyboru są test ureazowy i badanie histologiczne biopatów błony śluzowej.

W sytuacji klinicznej, gdy badanie diagnostyczne powinno być przeprowadzone szybko, gdy chory ma przeciwwskazania do endoskopii lub nie wyraża na nią zgody, najlepszą metodą jest test oddechowy lub badanie kału na obecność antygenu *H. pylori*. Dostępne w Polsce testy serologiczne zalecane są jako badania przesiewowe oraz u chorych leczonych długotrwale IPP, antagonistą receptora histaminowego H₂ lub antybiotykiem, gdy nie można przerwać leczenia mającego wpływ na wynik testu. Natomiast w przypadku pozostałych metod diagnostycznych należy wstrzymać leczenie IPP na 2 tygodnie przed planowanym badaniem. U chorych z małym prawdopodobieństwem zakażenia zaleca się wykonanie testu oddechowego lub oznaczenia antygenu *H. pylori* w kale; badania te cechują się większą dodatnią wartością predykcyjną niż testy serologiczne.

Metody inwazyjne wymagają pobrania wycinków z błony śluzowej żołądka podczas gastroskopii. Wycinki mogą być badane szybkim testem ureazowym, metodą histopatologiczną lub za pomocą hodowli. Bakterie nie są rozmieszczone równomiernie w błonie śluzowej żołądka. Prawie zawsze występują w okolicy przedodźwiernikowej, skąd powinny być pobierane wycinki. W części podwpułkowej, dnie lub trzonie żołądka mogą być one obecne u chorych długotrwale przyjmujących IPP. Liczba bakterii zmniejsza się wraz z pojawieniem się i progresją stanów przedrakowych w żołądku.

Metody inwazyjne

Szybki test ureazowy jest oparty na reakcji barwnej wywołanej powstawaniem amoniaku z mocznika pod wpływem ureazy produkowanej przez bakterie. Wycinek z żołądka umieszcza się w temperaturze pokojowej na płytce testu i wynik w postaci zmiany zabarwienia wskaźnika pH odczytuje się po 15 minutach (różni producenci podają czas odczytu od 5 do 60 minut). Czułość i swoistość tej metody wynosi 95%. Wyniki fałszywie ujemne występują u chorych z czynnym lub niedawno przeżytym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, u osób leczonych IPP, lekiem blokującym receptory H₂, antybiotykami

Tabela 2. Metody diagnostyczne w rozpoznawaniu zakażenia *Helicobacter pylori*

Nazwa testu	Czułość	Swoistość	Zalety	Uwagi
Testy nieinwazyjne				
Test serologiczny z przeciwciałami IgG	> 80%	50% IgG 90% IgG i IgA	Tani i szybki test, przydatny w badaniach przesiewowych	Dodanie testu z IgA zwiększa swoistość; nieprzydatny do potwierdzenia aktualnego zakażenia i eradykacji; przeciwciała obecne 6–12 mies. po eradykacji
Test oddechowy z mocznikiem znakowanym ¹³ C lub ¹⁴ C	90–95%	90–98%	Rozpoznaje aktualne zakażenie i ocenia eradykację; bezpieczny z nieradioaktywnym ¹³ C	Drogi; w teście z ¹⁴ C niewielka dawka promieniowania; 14 dni przed testem wstrzymać leczenie IPP, a antybiotyki i bizmut na 6 tyg.*
Badanie antygenów <i>H. pylori</i> w stolcu	Ok. 90%	Ok. 90%	Tani i szybki test do rozpoznawania aktualnego zakażenia i oceny eradykacji	Optymalny test ELISA z przeciwciałami monoklonalnymi; 14 dni przed testem wstrzymać leczenie IPP
Testy inwazyjne (wymagają wykonania gastroskopii)				
Test ureazowy (CLO-test)	Ok. 95%	Ok. 95%	Tani i szybki test (wynik do 15 min)	Wynik może być fałszywie ujemny w czynnym/niedawnym krwawieniu; 14 dni przed testem wstrzymać leczenie IPP
Badanie histologiczne	Ok. 50%	Ok. 100%	Oceni zmiany w błonie śluzowej	Badanie drogie i czasochłonne; identyfikuje wszystkie bakterie spiralne; 14 dni przed testem wstrzymać leczenie IPP
Hodowla bakteryjna	Ok. 50%	Ok. 100%	Użyteczna w razie nieskutecznej eradykacji; ocenia wrażliwość <i>H. pylori</i> na antybiotyki	Badanie drogie i czasochłonne; trudne warunki hodowli; 14 dni przed testem wstrzymać leczenie IPP

*Zalecenie wstrzymania leczenia antybiotykami i solami bizmutu odnosi się do wszystkich badań z wyjątkiem testu serologicznego; IPP — inhibitory pompy protonowej

mi lub preparatem bizmutu. Wyniki fałszywie dodatnie są rzadkością i mogą być wywołane zakażeniem innymi bakteriami, na przykład *Klebsiella* lub *Proteus*.

Badanie histologiczne wycinka błony śluzowej żołądka to często stosowana metoda diagnostyczna. Preparat jest barwiony hematoksyliną i eozyną oraz dodatkowo metodą Giemsy lub metodą Genta. Nie wszystkie obecne w żołądku bakterie są *H. pylori*, stąd w opisach powinno się używać określeń „bakterie spiralne” lub „bakterie podobne do *H. pylori*”. Dokładniejsze, wykrywające nawet małe liczby bakterii, jest barwienie immunohistochemiczne lub srebro metodą Warthina-Starry’ego. Badanie histologiczne umożliwia także ocenę zmian w błonie śluzowej żołądka.

Hodowla *H. pylori* wymaga odpowiednich warunków laboratoryjnych (środowiska mikroaerofilnego, 10% CO₂, 95% wilgotności, swoistych podłoży i mediów hodowlanych) i jest wykonywana w wyspecjalizowanych

pracowniach mikrobiologicznych. Podłożem transportowym dla wycinków jest agar czekoladowy, który umożliwia przetrwanie większości bakterii do 3 dni. Zaletą hodowli jest możliwość oceny wrażliwości szczepów *H. pylori* na antybiotyki, jaka występuje w danym regionie. Wskazaniem do tego badania jest co najmniej dwukrotna nieudana terapia oraz uczulenie na antybiotyk zalecany w schemacie eradykacyjnym [5]. Czułość metody wynosi 50% (w połowie przypadków nie uzyskuje się wzrostu pomimo obecności bakterii w badanym wycinku), a swoistość — 100%.

Metody nieinwazyjne

Test oddechowy (UBT, *urea breath test*, mocznikowy test oddechowy) jest najlepszym, niewymagającym endoskopii, testem potwierdzającym czynne zakażenie *H. pylori*. Uznaje się go za „złoty standard” diagnostyczny. W teście tym pacjent połyka odpowiednią

dawkę mocznika znakowanego izotopem ^{13}C lub rzadziej radioizotopem ^{14}C , który w żołądku jest rozkładany przez ureazę bakteryjną do amoniaku i dwutlenku węgla. Ilość znakowanego dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu (pomiar po 15–30 min) koreluje z obecnością *H. pylori* w żołądku. Test odznacza się dużą czułością (90–95%) i swoistością (90–98%). Jest on przydatny w ocenie skuteczności eradykacji po upływie 4 tygodni od zakończenia terapii.

Test wykrywający antygeny *H. pylori* w stolcu (SAT, *stool antigen test*) z użyciem przeciwciał monoklonalnych jest zalecany w celu rozpoznania aktywnej infekcji i oceny skuteczności leczenia eradykacyjnego. Dostępne są dwa typy testów: ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) i szybki test immunochromatograficzny. Czułość i swoistość testu ELISA sięga 90%. Drugi z tych testów posiada mniejszą czułość.

Test serologiczny służy do wykrywania w surowicy krwi przeciwciał klasy IgG przeciwko *H. pylori*. Wyniki mogą być fałszywie ujemne i powinny być zweryfikowane oznaczeniem przeciwciał w klasie IgA. Badanie w obu klasach immunoglobulin zwiększa wartość diagnostyczną testu. Na wyniki testu serologicznego nie ma wpływu leczenie IPP, lekami blokującymi H_2 lub antybiotykami. Test ten nie jest miarodajny u chorych po przebytym zakażeniu i nie można go stosować w celu potwierdzenia wyleczenia. Czułość i swoistość badań serologicznych wynosi 88–95%. Test może być stosowany w badaniach przesiewowych, gdy inne metody są niedostępne lub badanie endoskopowe jest przeciwwskazane. Dodatni wynik wskazuje tylko istnienie przeciwciał przeciwko *H. pylori* w klasie IgG lub IgA, które mogą się utrzymywać w surowicy przez okres 6–12 miesięcy po eradykacji. Z tego powodu testy te nie są wykorzystywane do oceny skuteczności eradykacji. Inne testy, polegające na oznaczaniu pepsynogenów I i II w surowicy, mogą być pomocne w wykrywaniu stanów przednowotworowych [5].

Badanie metodą PCR (*polymerase chain reaction*) polega na namnażaniu swoistego dla bakterii fragmentu DNA, kodującego toksyny *cagA* i *vacA*. Zazwyczaj badana jest próbka kału, rzadziej ślina. Czułość testu w kale sięga 50–60% i jest niższa przy badaniu śliny. Zaletą badania PCR jest bardzo duża swoistość, jednak ze względu na koszt i trudną dostępność metoda ta nie jest zalecana.

LECZENIE ZAKAŻENIA *HELICOBACTER PYLORI*

Ogólne zasady leczenia wynikające z uzgodnień Maastricht IV/Florencja są następujące [5]:

1. Na obszarach z małą opornością na klarytromycynę (< 20%) polecane jest leczenie trójskładnikowe zawierające klarytromycynę (terapia standardowa).
2. Alternatywną terapią może być terapia poczwórna z bizmutem [16].
3. Na obszarach z dużą opornością na klarytromycynę (przypadek Polski), jako pierwszorzędowe leczenie empiryczne rekomenduje się poczwórną terapię z bizmutem. Jeżeli ten rodzaj leczenia jest nieosiągalny, poleca się terapię sekwencyjną bądź terapię poczwórną bez bizmutu [17].
4. Stosowanie podwójnej dawki IPP podnosi skuteczność potrójnej terapii eradykacyjnej [18].

Leczenie eradykacyjne prowadzi się tylko u osób z udowodnioną infekcją *H. pylori*. Chociaż dysponujemy różnymi metodami badania wrażliwości *H. pylori* na antybiotyki, metody te są rzadko wykorzystywane w rutynowej praktyce klinicznej. Najczęściej leczenie pierwszego wyboru jest kuracją empiryczną. Różne schematy leczenia eradykacyjnego wraz z dawkami leków i okresami ich stosowania przedstawiono w tabeli 3. Jedynym lekiem w tej tabeli bez ustalonej dawki dobowej jest cytrynian bizmutu. Wynika to z uzyskiwania podobnych wyników eradykacji za pomocą różnych dawek tego leku stosowanych 2 lub 4 razy dziennie [16, 19]. Do czasu określenia optymalnej dawki dobowej sposób podawania preparatów zawierających bizmut powinien być dostosowany do zaleceń producenta. W Polsce dostępny jest preparat Pylera (Aptalis Pharma) zawierający w jednej kapsułce 140 mg cytrynianu bizmutu, 125 mg tetracykliny i 125 mg metronidazolu. Producent zaleca przyjmowanie 3 kapsulek 4 razy dziennie przez 10 dni.

W związku z rozwojem oporności *H. pylori* na klarytromycynę antybiotyk ten nie powinien być używany do pierwszego leczenia. Wyniki wielośrodkowych badań przeprowadzonych w Europie w latach 2008 i 2009 wykazały, że w Polsce u osób dorosłych odsetek szczepów *H. pylori* niewrażliwych na klarytromycynę wynosił 16% [20]. Po uwzględnieniu dzieci ze znacznie większym odsetkiem oporności, Polska została zaliczona do krajów, w których

Tabela 3. Schematy leczenia przeciwbakteryjnego skierowanego przeciwko *Helicobacter pylori* na obszarze z opornością szczepów bakteryjnych na klarytromycynę > 20%

Leczenie pierwszego wyboru
<p>Terapia potrójna bez klarytromycyny (10 dni) IPP, dawka standardowa 2 × dziennie Amoksycylina, 1,0 g 2 × dziennie Metronidazol, 0,5 g 2 × dziennie</p>
<p>Terapia poczwórna z bizmutem (10–14 dni) IPP, dawka standardowa 2 × dziennie Cytrynian bizmutu, 2–4 × dziennie Tetracyklina, 0,5 g 4 × dziennie Metronidazol, 0,5 g 3 × dziennie</p>
<p>Terapia sekwencyjna (10 dni) Dzień 1–5: IPP, dawka standardowa 2 × dziennie Amoksycylina, 1,0 g 2 × dziennie Dzień 6–10: IPP, dawka standardowa 2 × dziennie Klarytromycyna, 0,5 g 2 × dziennie Tynidazol/Metronidazol, 0,5 g 2 × dziennie</p>
<p>Terapia poczwórna bez bizmutu (14 dni) IPP, dawka standardowa 2 × dziennie Amoksycylina, 1,0 g 2 × dziennie Klarytromycyna, 0,5 g 2 × dziennie Tynidazol/Metronidazol, 0,5 g 2 × dziennie</p>
Leczenie drugiego wyboru
<p>Terapia poczwórna z bizmutem (j.w.) Terapia sekwencyjna (j.w.) Terapia potrójna z lewofloksacyną (10 dni) IPP, dawka standardowa 2 × dziennie Amoksycylina, 1,0 g 2 × dziennie Lewofloksacyna, 0,25 g 2 × dziennie</p>

IPP — inhibitory pompy protonowej

oporność na ten antybiotyk przekracza 20%. Na obszarach z taką opornością na klarytromycynę konsensus Maastricht IV/Florencja przewiduje użycie terapii poczwórnej z bizmutem albo terapii sekwencyjnej. W Polsce alternatywą może być terapia potrójna bez klarytromycyny, oparta na amoksycylinie i metronidazolu (tab. 3). Wynika to z większej dostępności i mniejszych kosztów leków wchodzących w skład tego schematu. Zaleca się też wydłużenie terapii potrójnej z 7 do 10–14 dni. Metaanaliza 21 badań z randomizacją wykazała, że kuracja 10-dniowa zwiększa odsetek eradykacji o 4%, a 14-dniowa o 5% w porównaniu z leczeniem 7-dniowym [21]. Odsetek eradykacji uzyskiwany za pomocą terapii poczwórnej z bizmutem

wynosi 80% i jest znamienne większy niż uzyskany za pomocą standardowej terapii potrójnej (55%) [16]. Podobnie terapia sekwencyjna okazała się skuteczniejsza od standardowej terapii potrójnej w 10 badaniach z randomizacją przeprowadzonych we Włoszech [22]. Korzystny wynik uzyskano też w badaniu porównawczym, w którym odsetek eradykacji uzyskany za pomocą leczenia sekwencyjnego wynosił 91%, a za pomocą standardowej terapii potrójnej 82% [23].

Zarówno terapia poczwórna z bizmutem, jak i terapia sekwencyjna mogą być wykorzystane w leczeniu drugiego wyboru, jeśli pierwsza kuracja (przeważnie potrójna) jest nieskuteczna. Innym schematem zalecanym do leczenia drugiego wyboru jest terapia potrójna oparta na lewofloksacynie (tab. 3) [24].

Wyniki leczenia antybiotykami poprawia równoczesne stosowanie probiotyków, które zwiększają odsetek eradykacji i zmniejszają częstość działań niepożądanych. Jednym z probiotyków, które wykazały korzystne działanie, są drożdżaki *Saccharomyces boulardii* [25].

Po dwóch niepowodzeniach leczenia eradykacyjnego obowiązuje ustalenie wrażliwości szczepu *H. pylori* na antybiotyki.

ZAKAŻENIE HELICOBACTER PYLORI A RAK ŻOŁĄDKA

Mimo ogólnego zmniejszania się liczby zachorowań na raka żołądka nowotwór ten utrzymuje się na drugim miejscu wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe u ludzi (około 700 000 zgonów rocznie). Za ten stan odpowiedzialne są głównie zgony w krajach rozwijających się, w których stopień zakażenia ludności bakteriami *H. pylori* jest największy. Część wyników badań dowodzi, że eradykacja *H. pylori* prowadzi do zmniejszenia zachorowalności na raka żołądka [26, 27]. Badania te pochodzą z krajów Dalekiego Wschodu o najwyższej zachorowalności na raka żołądka (Chiny, Japonia). W wytycznych na obszar Azji i Pacyfiku zaleca się prowadzenie badań przesiewowych w kierunku zakażenia *H. pylori* i leczenie eradykacyjne [28]. W Europie i Ameryce Północnej nie wykonuje się takich badań, ponieważ coraz mniejszy stopień zakażenia tych populacji oznacza także zmniejszanie się liczby zachorowań na raka żołądka. Konferen-

Tabela 4. Wskazania do eradykacji *Helicobacter pylori* w celu zapobiegania rakowi żołądka

Krewni 1. stopnia chorych na raka żołądka
Stan po chirurgicznym lub endoskopowym leczeniu nowotworu żołądka (gruczolak, rak, chłoniak MALT)
Zapalenie obejmujące cały żołądek lub trzon żołądka
Nasilone zmiany zanikowe w błonie śluzowej żołądka
Długotrwałe (> 1 rok) leczenie hamujące wydzielanie kwasu solnego
Narażenie na niektóre czynniki środowiskowe (palenie papierosów, ekspozycja na kurz, węgiel, kwarc lub cement, praca w kamieniołomie)
Życzenie pacjenta obawiającego się raka żołądka

MALT — *mucosa associated lymphoid tissue*

cja uzgodnieniowa Maastricht IV/Florencja przewiduje eradykację *H. pylori* tylko u osób z dużym ryzykiem rozwoju raka żołądka. Ryzyko takie jest związane z czynnikami wymienionymi w tabeli 4, będącymi zarazem wskazaniami do eradykacji.

KONTROLA SKUTECZNOŚCI LECZENIA INFЕКCJI HELICOBACTER PYLORI

W poprzednich ustaleniach Grupy Roboczej PTG-E podkreślano, że ocena skuteczności eradykacji *H. pylori* jest niezbędna jedynie w niektórych chorobach [4]. Są nimi: cięższe postaci zapalenia błony śluzowej żołądka, chłoniak żołądka oraz częściowa resekcja żołądka z powodu raka lub rodzinne występowanie raka żołądka. W wymienionych chorobach, po leczeniu przeciwbakteryjnym wykonuje się badanie endoskopowe z biopsją i oceną obecności drobnoustroju w błonie śluzowej żołądka. Dwa wycinki z części przedodźwiernikowej i dwa z trzonu żołądka stanowią niezbędne minimum do takiej oceny [29].

W większości pozostałych chorób skuteczność eradykacji ocenia się na podstawie któregoś z testów nieinwazyjnych. W szczególności ocena taka jest zalecana w chorobie refluksowej przełyku, przed leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i u pacjentów z rozpoznaniem dyspepsji czynnościowej. Warto zaznaczyć, że wytepienie bakterii jest na ogół wystarczające do wygojenia niepowikłanego wrzodu dwunastnicy.

Niezależnie od wyboru metody należy zachować minimalny odstęp czasu pomiędzy zakończeniem leczenia przeciwbakteryjnego i oceną jego skuteczności. Dla każdej z metod wynosi on minimum 4 tygodnie. Zalecanymi metodami inwazyjnymi są badanie histologiczne oraz test urazowy, zaś nieinwazyjnymi — równorzędnie test oddechowy ¹³C

oraz w standaryzowany test laboratoryjny w kierunku antygenu *H. pylori* w kale. Oznaczenie przeciwciał przeciwko tym bakteriom nie ma zastosowania w ocenie skuteczności eradykacji.

Prowadząc leczenie przeciwbakteryjne i jego kontrolę u pacjentów z wrzodami trawiennymi, należy pamiętać o dwóch dodatkowych zaleceniach:

- wrzód żołądka lub powikłany wrzód dwunastnicy wymagają kontynuacji leczenia podstawową dawką IPP do czasu ich wygojenia;
- po krwotoku z wrzodu leczenie przeciwbakteryjne rozpoczyna się wraz z przywróceniem żywienia doustnego, co zmniejsza ryzyko nawrotu krwawienia.

ZAKAŻENIE HELICOBACTER PYLORI U DZIECI

Poniższe zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia zakażenia *H. pylori* u dzieci zostały opracowane na podstawie wytycznych Europejskiego i Północno-Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESGHAN, NASPGHAN) i uwzględniają specyfikę polską [30].

Wskazania do wykonywania badań diagnostycznych

Głównym wskazaniem do badań diagnostycznych w kierunku zakażenia *H. pylori* u dzieci są objawy skłaniające do wykonania gastroskopii (uporczywe bóle brzucha, wymioty, krwawienie z przewodu pokarmowego). Trzeba podkreślić, że u dzieci z takimi objawami należy dążyć do wyjaśnienia przyczyny dolegliwości, a nie wyłącznie do oceny występowania zakażenia *H. pylori*. Nawracające bóle brzucha o charakterze czynnościowym nie są wskazaniem do badań diagnostycznych w kierunku *H. pylori*. Bada-

nia te można rozważyć u dzieci bez objawów — krewnych pierwszego stopnia chorych na raka żołądka oraz u dzieci, u których występuje oporna na leczenie niedokrwistość z niedoboru żelaza (po wykluczeniu innych przyczyn niedokrwistości).

Rozpoznanie zakażenia powinno być oparte na dodatnich wynikach badania histologicznego oraz testu ureazowego lub hodowli bakteryjnej. Zaleca się, aby biopsje do badań histologicznych były pobierane z *antrum* i trzonu żołądka. Wiarygodnym sposobem oceny skuteczności eradykacji są mocznikowy test oddechowy oraz walidowane testy ELISA wykrywające antygen *H. pylori* w stolcu [31]. Testy serologiczne mają ograniczoną wartość w rutynowej praktyce klinicznej. Badania diagnostyczne powinny być wykonywane nie wcześniej niż 2 tygodnie po zakończeniu kuracji inhibitorami pompy protonowej i 4 tygodnie po zakończeniu antybiotykoterapii.

W warunkach polskich, wobec trudności z wykonaniem posiewu, mocznikowego testu oddechowego oraz wiarygodnego badania stolca, zalecanym sposobem wykrywania zakażenia oraz oceny eradykacji jest badanie histologiczne wycinków pobranych w trakcie gastroskopii wraz z testem ureazowym.

Wskazania do leczenia:

1. Zawsze w chorobie wrzodowej z zakażeniem *H. pylori*.
2. Jeśli zakażenie jest stwierdzone na podstawie wyniku badania biopcytycznego, można rozważyć eradykację także wtedy, gdy nie występuje choroba wrzodowa.
3. Można przeprowadzić leczenie u dzieci zakażonych *H. pylori*, będących krewnymi pierwszego stopnia chorych na raka żołądka.
4. Strategia „testuj i lecz” nie ma zastosowania u dzieci.

Sposoby leczenia eradykacyjnego

Ogólnie zaleca się, aby leczenie było dostosowane do wrażliwości szczepów *H. pylori* na antybiotyki na danym obszarze. W praktyce zbadanie wrażliwości bakterii jest trudne do osiągnięcia i przeważnie stosuje się leczenie empiryczne. Zalecane sposoby takiego leczenia (pierwszego wyboru) są następujące:

- amoksycylina + klarytromycyna lub metronidazol + IPP,
- sole bizmutu + amoksycylina + metronidazol + IPP,
- terapia sekwencyjna (jeśli nie ma oporności na klarytromycynę) [32, 33].

Czas trwania kuracji wynosi 7–14 dni. Badanie skuteczności eradykacji wiarygodnymi testami nieinwazyjnymi przeprowadza się w okresie 4–8 tygodni po zakończeniu leczenia.

Postępowanie w przypadkach niepowodzenia terapeutycznego:

1. Powtórna endoscopia z biopsją i oceną wrażliwości na antybiotyki (jeśli nie była wykonana pierwotnie).
2. Modyfikacja leczenia przez zastosowanie innych antybiotyków, dodanie trzeciego antybiotyku lub bizmutu i/lub zwiększenie dawek i/lub wydłużenie czasu kuracji [34].

Dawkowanie leków u dzieci

Inhibitor pompy protonowej: 1–2 mg/kg/d.

Amoksycylina: 50 mg/kg/d., maksymalnie 2000 mg/d.

Klarytromycyna: 20 mg/kg/d., maksymalnie 1000 mg/d.

Metronidazol: 20 mg/kg/d., maksymalnie 1000 mg/d.

Bizmut (salicylan lub cytrynian): 8 mg/kg/d.

Piśmiennictwo

1. Łaszewicz W. (Kierownik projektu). Wyniki badań nad zakażeniem *Helicobacter pylori*. Trans-Humana, Wydawnictwo Uniwersyteckie, Białystok 2004.
2. Rowland R., Daly L., Vaughan M. i wsp. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2006; 130: 65–72.
3. DuBois S., Kearney D.J. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: a review of the evidence. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 453–459.
4. Dzieniszewski J., Jarosz M. oraz Grupa Robocza PTG-E do spraw zakażenia *Helicobacter pylori*. Ustalenia Grupy Roboczej PTG-E dotyczące postępowania w zakażeniach *Helicobacter pylori* — consensus 2008. *Gastroenterologia Polska* 2008; 15: 323–331.
5. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. i wsp. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646–664.
6. Maconi G., Sainaghi M., Molteni M. i wsp. Predictors of long-term outcome of functional dyspepsia and duodenal ulcer after successful *Helicobacter pylori* eradication — a 7-year follow-up study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 21: 387–393.
7. Lundell L., Havu N., Miettinen P. i wsp. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23: 639–647.
8. Moayyedi P., Wason C., Peacock R. i wsp. Changing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in long-standing acid suppression. *Helicobacter* 2000; 5: 206–214.

9. Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14–22.
10. Chan F.K., To K.F., Wu J.C. i wsp. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcer in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 9–13.
11. Vergara M., Catalan M., Gisbert J.P. i wsp. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21: 1411–1418.
12. Chan F.K.L., Ching J., Suen B. i wsp. Effect of *H. pylori* eradication on the long-term incidence of recurrent ulcer bleeding in high-risk aspirin users: a 10-years prospective cohort study. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl.1): S-173-S-174.
13. Qu X.H., Huang X., Xiong P. i wsp. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16: 886–896.
14. Muhsen K., Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008; 13: 323–340.
15. George J.N. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2009; 94: 759–762.
16. Malfertheiner P., Bazzoli F., Delchier J.-C. i wsp. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905–913.
17. Molina-Infante J., Romano M., Fernandez-Bermejo M. i wsp. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology* 2013; 145: 121–128.
18. Villoria A. Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection? *Hepato. Hepatol.* 2008; 31: 546–547.
19. Liang X., Xu X., Zheng Q. i wsp. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11: 802–807.
20. Megraud F., Coenen S., Versporten A. i wsp. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62: 34–42.
21. Fuccio L., Minardi M.E., Zagari R.M. i wsp. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 553–562.
22. Jafri N.S., Hornung C.A., Howden C.W. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naïve to treatment. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148: 923–931.
23. Liou J.-M., Chen C.-C., Chen M.-J. i wsp. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomized trial. *Lancet* 2013; 381: 205–213.
24. Romano M., Cuomo A., Gravina A.G. i wsp. Empirical levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised trial. *Gut* 2010; 59: 1465–1470.
25. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 32: 1069–1079.
26. Fukase K., Kato M., Kikuchi S. i wsp. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 392–397.
27. Ma J.L., Zhang L., Brown L.M. i wsp. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012; 104: 488–492.
28. Fock K.M., Talley N., Moayyedi P. i wsp. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 23: 351–365.
29. Lash J.G., Genta R.M. Adherence to the Sydney system guidelines increases the detection of *Helicobacter gastritis* and intestinal metaplasia in 400738 sets of gastric biopsies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 38: 424–431.
30. Koletzko S., Jones N.L., Goodman K.J. i wsp. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 53: 230–243.
31. Koletzko S., Konstantopoulos N., Bosman D. i wsp. Evaluation of a novel monoclonal enzyme immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* antigen in stool from children. *Gut* 2003; 52: 804–806.
32. Bontems P., Kalach N., Oderda G. i wsp. Sequential therapy versus tailored triple therapies for *Helicobacter pylori* infection. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 53: 646–650.
33. Albrecht P., Kotowska M., Szajewska H. Sequential therapy compared with standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children: a double-blind, randomized, controlled trial. *J. Pediatr.* 2011; 159: 45–49.
34. Schwarzer A., Urruzano P., Iwańczak B. i wsp. New effective treatment regimen for children infected with a double-resistant *Helicobacter pylori* strain. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 52: 424–428.