

# Zakażenie *Helicobacter pylori*

Artykuł rozpoczyna opis przypadku klinicznego, jaki często spotyka się w praktyce. Następnie są przedstawione różne metody postępowania i obowiązujące wytyczne. Artykuł kończą zalecenia kliniczne autora.

**D**o lekarza zgłosił się 29-letni mężczyzna z powodu okresowego pobolewania w nadbrzuszu. Dolegliwościom nie towarzyszyła utrata masy ciała, nie było też wykładników krwawienia z przewodu pokarmowego. Pacjent nie stosował kwasu acetylosalicylowego ani niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Badanie palpacyjne ujawniło bolesność w nadbrzuszu. Wynik testu serologicznego w kierunku zakażenia *Helicobacter pylori* był dodatni, dlatego pacjenta poddano 10-dniowej terapii trójlekowej (z użyciem omeprazolu, amoksycyliny i klarytromycyny). Po sześciu tygodniach mężczyzna ponownie zgłosił się do lekarza z powodu nawrotu dolegliwości. Jak w tym przypadku należy zaplanować dalszą diagnostykę i leczenie?

## Problem kliniczny

Po raz pierwszy Gram(-) bakterię *Helicobacter pylori*, zasiedlającą powierzchnię nabłonka żołądka, wyizolowali w 1983 r. Warren i Marshall<sup>1</sup> (ryc. 1). Wywołuje ona przewlekłe zapalenie pokrytej nim błony śluzowej (ryc. 2). Do zakażenia dochodzi zwykle w pierwszych kilku latach życia i nielezione utrzymuje się przewlekłe bez tendencji do autoeradycji.<sup>2</sup>

Odsetek zakażonych osób w populacji ogólnej zwiększa się z wiekiem; zakażenia są tym powszechniejsze, im niższy był status socjoekonomiczny badanych grup w okresie dzieciństwa, w związku z czym występują znaczące różnice rozpowszechnienia zakażenia w poszczególnych

regionach świata.<sup>3</sup> Częstsze występowanie zakażenia w starszych grupach wiekowych jest skutkiem gorszych warunków życia dzieci w minionych dziesięcioleciach. Przynajmniej 50% populacji na całym świecie jest zarażone *H. pylori*.<sup>2</sup> Mikroorganizm ten potrafi przetrwać w kwaśnym środowisku żołądka częściowo dzięki niezwykle wysokiej aktywności ureazy. Enzym ten rozkłada mocznik występujący w soku żołądkowym na zasadowy amoniak i dwutlenek węgla.<sup>4</sup>

Zakażenie *H. pylori* przyczynia się do rozwoju trzech poważnych chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego: wrzodów dwunastnicy i żołądka (u 1-10% zakażonych osób), raka żołądka (u 0,1-3%) oraz chłoniaka wywodzącego się z tkanki limfatycznej śluzówki żołądka (MALT – *mucosa-associated lymphoid-tissue*; u <0,01%). Ryzyko rozwoju tych chorób u zakażonych osób bardzo różni się w poszczególnych populacjach. U ogromnej większości osób zakażonych *H. pylori* nie dochodzi do istotnych powikłań klinicznych.

## Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy

U pacjentów z wrzodami dwunastnicy zapalenie błony śluzowej spowodowane zakażeniem najsilniej rozwija się w okolicy odźwiernikowej żołądka, w której nie zachodzi wydzielanie kwasu. Zapalenie to indukuje zwiększone uwalnianie gastryny,<sup>5</sup> co z kolei prowadzi do wytwarzania nadmiernej ilości kwasu solnego przez stosunkowo mniej zmienioną zapalnie błonę śluzową wyściełającą bardziej proksymalną część żołądka.<sup>5,6</sup> Zbyt

Kenneth E.L. McColl, MD

Division of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Gardiner Institute, Glasgow, Wlk. Brytania

*Helicobacter pylori* Infection  
N Engl J Med 2010;362:1597-604

Tłum. dr n. med. Sławomir Katarzyński



□ Rycina 1. *Helicobacter pylori*.

*H. pylori* to Gram(-) bakteria o kształcie spiralnie zakrzywionej pałeczki. Ma rozwinięte wici ułatwiające penetrację w głąb grubej śluzówki żołądka.

duża ilość kwasu docierająca do dwunastnicy uszkadza jej śluzówkę, wywołując owrzodzenia i metaplazję jelitową. Taka zmieniona błona śluzowa może ulec kolonizacji *H. pylori*, co dodatkowo sprzyja tworzeniu się owrzodzeń. Eradykacja zakażenia prowadzi do trwałego wyleczenia choroby wrzodowej dwunastnicy u >80% pacjentów, jeśli nie jest ona wynikiem stosowania NLPZ.<sup>7</sup> Leki te stanowią główną przyczynę wrzodów trawiennych u chorych bez zakażenia *H. pylori*.

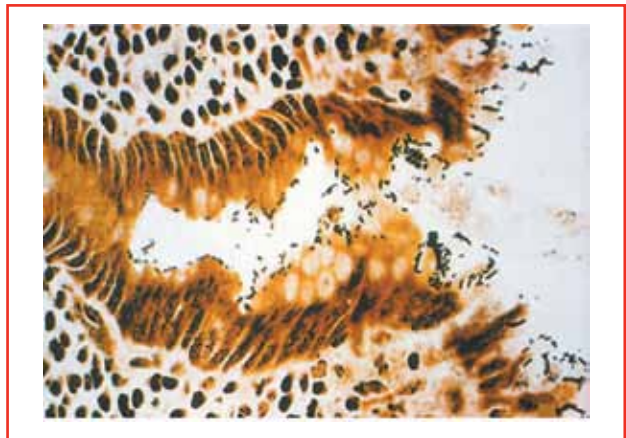
Uważa się, że owrzodzenia żołądka są spowodowane uszkodzeniem śluzówki przez *H. pylori*. Podobnie jak w przypadku wrzodów dwunastnicy eradykacja zakażenia prowadzi zwykle do wyleczenia, pod warunkiem że wrzody nie są skutkiem stosowania NLPZ.<sup>8</sup>

### Rak żołądka

Liczne badania epidemiologiczne wskazują na silny związek między zakażeniem *H. pylori* a rozwojem raka żołądka poza obszarem wpustu (tzn. obszaru dystalnego w stosunku do połączenia przełyku z żołądkiem).<sup>9</sup> World Health Organization zaliczyła zakażenie tą bakterią do czynników karcynogennych u ludzi.<sup>10</sup> Najwyższym ryzykiem rozwoju raka są obciążeni pacjenci, u których w wyniku zakażenia zmiany zapalne pojawiają się zarówno w obrębie odźwiernika, jak i dna żołądka i powodują atrofię błony śluzowej oraz metaplazję jelitową.<sup>11</sup> Eradykacja zakażenia hamuje postęp zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, niewiele jest jednak obserwacji potwierdzających możliwość cofnięcia się atrofi oraz metaplazji.<sup>12</sup> Nie określono też jednoznacznie, czy eradykacja zmniejsza ryzyko rozwoju raka żołądka.<sup>13</sup>

### Chłoniak żołądka typu MALT

Badania epidemiologiczne ujawniły również silny związek między zakażeniem *H. pylori* i występowaniem chłoniaków żołądka typu MALT.<sup>14</sup> Co więcej, w przypadkach ograniczonych chłoniaków tego rodzaju eradykacja zakażenia prowadzi najczęściej do ich regresji.<sup>15</sup>



□ Rycina 2. Preparat fragmentu biopsatu żołądka. Widoczne bakterie *Helicobacter pylori* przywierające do nabłonka błony śluzowej żołądka oraz zmiany zapalne w jej obrębie.

*H. pylori* są widoczne jako małe czarne pałeczki (strzałki) na powierzchni nabłonka i wewnątrz gruczołów. Pod nabłonkiem – nacieki zapalne w obrębie błony śluzowej.

### Inne patologie układu pokarmowego

Przynajmniej u 50% osób poddawanych badaniom endoskopowym z powodu objawów ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego nie stwierdza się cech zapalenia przełyku ani owrzodzeń żołądka lub dwunastnicy. Rozpoznaje się wówczas dyspepsję bezwrzodową (*non-ulcer dyspepsia*), inaczej nazywaną czynnościową. Badanie biopsatów śluzówki żołądka u takich pacjentów często wykazuje obecność bakterii *H. pylori* i zapalenia. Niemniej podobne zmiany występują również powszechnie u osób bez dolegliwości żołądkowo-jelitowych. W większości badań klinicznych z randomizacją leczenie eradykacyjne *H. pylori* u pacjentów z dyspepsją czynnościową nie przyniosło istotnej poprawy w zakresie złagodzenia objawów. Tylko w kilku badaniach stwierdzono niewielkie korzyści z eradykacji zakażenia,<sup>16,17</sup> co można jednak wytłumaczyć występowaniem nierozpoznanych owrzodzeń u części badanych.<sup>18</sup> Dowody, że przewlekłe zakażenie *H. pylori* przebiegające bez wrzodów żołądka lub dwunastnicy wywołuje objawy żołądkowo-jelitowe, są zatem niewystarczające.

Częstość występowania zakażenia *H. pylori* u pacjentów z refluksiem żołądkowo-przełykowym (GERD – *gastroesophageal reflux disease*)<sup>19</sup> oraz z gruczołakorakiem przełyku (który może rozwinąć się jako powikłanie GERD) jest mniejsza niż w grupie kontrolnej osób zdrowych.<sup>20</sup> Być może zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka w przebiegu zakażenia tą bakterią, prowadząc do zmniejszenia wydzielania kwasu solnego, chroni przed rozwojem wspomnianych chorób. W niedawno przeprowadzonej metaanalizie nie wykazano jednak istotnej statystycznie zależności między eradykacją zakażenia *H. pylori* i wzrostem ryzyka GERD.<sup>21</sup>

### Metody postępowania i wyniki badań

#### Kandydaci do badań w kierunku zakażenia *H. pylori*

U ogromnej większości osób zakażonych *H. pylori* nie stwierdza się istotnej klinicznie, przyczynowo związanej z tą bakterią choroby,

**Tabela 1. Testy wykrywające zakażenie *Helicobacter pylori*\***

Test	Zalety	Wady
<b>Bez endoskopii</b>		
Testy serologiczne	Powszechnie dostępne; najtańsze ze wszystkich na rynku	Wynik dodatni może wskazywać nie tyle na aktywne, ile przebyte zakażenie; niezalecane do potwierdzenia eradykacji
Mocznikowy test oddechowy	Wysoka wartość predykcyjna wyniku dodatniego i ujemnego; przydatny przed leczeniem i po nim	Podczas leczenia PPI i tuż po antybiotykoterapii lub po stosowaniu preparatów bizmutu możliwe wyniki fałszywie ujemne; wykonanie testu wymaga znacznych środków i zaangażowania personelu
Test na obecność antygenów w stolcu	Wysoka wartość predykcyjna wyniku dodatniego i ujemnego testów z przeciwciałami monoklonalnymi; przydatny przed leczeniem i po nim	Pobieranie próbki stolca naraża pacjenta na dyskomfort; podczas leczenia PPI i tuż po antybiotykoterapii lub po stosowaniu preparatów bizmutu możliwe wyniki fałszywie ujemne
<b>Endoskopowe</b>		
Test ureazowy	Szybki, tani i dokładny u wybranych pacjentów	Podczas leczenia PPI i tuż po antybiotykoterapii lub po stosowaniu preparatów bizmutu możliwe wyniki fałszywie ujemne
Ocena histologiczna	Wysoka czułość i swoistość	Konieczny doświadczony personel
Hodowla	Bardzo dobra swoistość; daje możliwość oznaczenia wrażliwości na antybiotyki	Zmienna czułość; konieczny doświadczony personel i odpowiednio wyposażone laboratorium

\* PPI (proton-pump inhibitor) – inhibitory pompy protonowej

dlatego prowadzenie rutynowych badań przesiewowych jest nieuzasadnione.<sup>22,23</sup> Pełne wskazania do wykonania testów wykrywających ewentualne zakażenie i do jego leczenia mają chorzy z potwierdzonym owrzodzeniem żołądka lub dwunastnicy oraz z chłoniakiem żołądka typu MALT.<sup>22,23</sup> Takie postępowanie wydaje się też niezbędne u pacjentów po resekcji raka żołądka we wczesnym stadium zaawansowania.<sup>24</sup> W europejskich wytycznych zaleca się ponadto eradykację zakażenia u krewnych pierwszego stopnia chorych na raka żołądka, a także u osób z zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka, niedokrwistością z niedoboru żelaza o niewyjaśnionej etiologii oraz przewlekłą samoistną plamicą małopłytkową (ITP – *idiopathic thrombocytopenic purpura*), aczkolwiek nie ma wielu dowodów na skuteczność takiego postępowania.<sup>23</sup>

Testom wykrywającym zakażenie *H. pylori* nieinwazyjnie, czyli bez endoskopii, można też poddawać pacjentów z dolegliwościami dyspeptycznymi, bez powikłań, u których wcześniej nie wykonywano badań innymi metodami.<sup>22,23,25</sup> Jeśli wynik takiego testu będzie dodatni, zaleca się eradykację zakażenia. Podstawę takiego postępowania stanowi obserwacja, że u części pacjentów z dolegliwościami dyspeptycznymi objawy wywołuje choroba wrzodowa na podłożu zakażenia *H. pylori*. Badanie endoskopowe należy natomiast bezwzględnie wykonać w razie występowania objawów alarmowych (np. utraty masy ciała, przewlekłych wymiotów czy krwawienia z przewodu pokarmowego) oraz u osób starszych

(w wieku  $\geq 45$  lub 55 lat w zależności od wytycznych), u których dyspepsję stwierdza się po raz pierwszy.<sup>22,23,25</sup> Pominięcie w procesie diagnostycznym tego badania nie jest też wskazane u chorych z dolegliwościami dyspeptycznymi w przebiegu leczenia NLPZ, ponieważ leki te mogą powodować owrzodzenia bez współistnienia zakażenia *H. pylori*.

Atrakcyjność metody „wykonaj test i lecz” (*test-and-treat*) polega na tym, że pozwala pacjentowi uniknąć dyskomfortu związanego z badaniem endoskopowym i zmniejsza koszty diagnostyki. Niemniej w związku z tym, że tylko u niewielkiej części pacjentów z dolegliwościami dyspeptycznymi, u których wynik testu w kierunku zakażenia *H. pylori* jest dodatni, występuje choroba wrzodowa,<sup>26,27</sup> większość osób leczonych zgodnie z tą metodą jest narażona na niedogodności, koszty i działania niepożądane terapii, która jednocześnie nie przynosi korzyści. W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 294 pacjentów z dolegliwościami dyspeptycznymi bez wcześniejszej diagnostyki, u których wynik testu oddechowego na obecność *H. pylori* był dodatni, leczenie eradykacyjne spowodowało ustąpienie dolegliwości w okresie rocznej obserwacji u 50% badanych, natomiast u otrzymujących placebo odsetek ten wyniósł 36% ( $p=0,02$ ).<sup>28</sup> Należało więc prowadzić eradykację zakażenia u 7 pacjentów, żeby postępowanie to przyniosło korzyści terapeutyczne u jednego z nich. Korzyści ze stosowania terapii byłyby większe, gdyby udało się zidentyfikować pacjentów, u których prawdopodobieństwo występowania choroby

**Tabela 2. Schematy leczenia zakażenia *Helicobacter pylori*****Standardowe leczenie pierwszego rzutu (do wyboru jedna z poniższych opcji)**

Terapia potrójna przez 7-14 dni

PPI, dawka terapeutyczna 2 × dziennie\*

Amoksylicyna w dawce 1 g 2 × dziennie<sup>†</sup>

Klarytromycyna w dawce 500 mg 2 × dziennie

Terapia poczwórna przez 10-14 dni<sup>‡</sup>

PPI, dawka terapeutyczna 2 × dziennie\*

Cytrynian tripotasowo-bizmutawy w dawce 120 mg 4 × dziennie

Tetracyklina w dawce 500 mg 4 × dziennie

Metronidazol w dawce 250 mg 4 × dziennie<sup>§</sup>

Terapia sekwencyjna

Dni 1-5

PPI, dawka terapeutyczna 2 × dziennie\*

Amoksylicyna w dawce 1 g 2 × dziennie

Dni 6-10

PPI, dawka terapeutyczna 2 × dziennie\*

Klarytromycyna w dawce 500 mg 2 × dziennie

Tynidazol w dawce 500 mg 2 × dziennie<sup>§</sup>**Leczenie drugiego rzutu, jeżeli wcześniej stosowano schemat trójlewkowy z klarytromycyną (do wyboru jedna z dwóch opcji)**

Terapia potrójna przez 7-14 dni

PPI, dawka terapeutyczna 1 × dziennie\*

Amoksylicyna w dawce 1 g 2 × dziennie

Metronidazol w dawce 500 mg (lub 400 mg) 2 × dziennie<sup>§</sup>

Terapia poczwórna jak w leczeniu pierwszego rzutu

\* Przykładowe dawki terapeutyczne poszczególnych inhibitorów pompy protonowej (PPI), zawsze 2 × dziennie: omeprazol 20 mg, esomeprazol 20 mg, rabeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg. W niektórych badaniach esomeprazol podawano w dawce 40 mg raz dziennie.

<sup>†</sup> W razie uczulenia na amoksylicynę zastępczo metronidazol (w dawce 500 mg lub 400 mg) 2 × dziennie oraz (tylko w schemacie trójlewkowym pierwszego rzutu) klarytromycyna w zmniejszonej dawce 250 mg 2 × dziennie.

<sup>‡</sup> Poczwórna terapia jako leczenie pierwszego rzutu jest odpowiednia na obszarach występowania dużej liczby szczepów opornych na klarytromycynę lub metronidazol (>20%) oraz u pacjentów, którzy w ostatnim czasie lub wielokrotnie otrzymywali klarytromycynę albo metronidazol.

<sup>§</sup> Podczas stosowania metronidazolu lub tynidazolu należy unikać spożywania alkoholu ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji zbliżonej do efektu skojarzenia disulfiramu z alkoholem [czyli reakcji disulfiramowej – przyp. red.].

wrzodowej jest większe. Niestety, ani charakterystyka objawów, ani współistnienie innych czynników ryzyka choroby wrzodowej (np. płeć męska, palenie tytoniu, obciążony wywiad rodzinny) nie są pomocne w klinicznym różnicowaniu między dolegliwościami dyspeptycznymi wywołanymi wrzodami i bez nich.<sup>29</sup>

Wyniki badań klinicznych z randomizacją, w których porównywano metodę „wykonaj test i lecz” z terapią opartą na wczesnym badaniu endoskopowym<sup>26,27</sup> lub z leczeniem inhibitorami pompy protonowej,<sup>30,31</sup> wskazują na ich podobną skuteczność w zakresie łagodzenia dolegliwości, przy czym postępowanie wykorzystujące endoskopię jest droższe niż dwie pozostałe metody.<sup>32</sup> Strategia „wykonaj test i lecz” nie będzie jednak raczej opłacalna w populacjach, w których odsetek osób zakażonych *H. pylori* wynosi <20%.<sup>33</sup> Brakuje danych na temat odległych wyników terapii prowadzonej według omawianych wyżej metod.

**Testy wykrywające zakażenie *H. pylori***

W tabeli 1 zebrano najważniejsze informacje o różnych testach wykrywających zakażenie *H. pylori*.

**Testy bez endoskopii**

Często do wykrywania zakażenia wykorzystuje się testy na obecność przeciwciał IgG anty-*H. pylori*. Wyniki metaanalizy badań nad kilkoma dostępnymi komercyjnie serologicznymi testami ilościowymi wykazały jednak, że ich czułość wynosi tylko 85%, a swoistość 79%.<sup>34</sup> Wartości odcięcia miana przeciwciał różnią się w zależności od populacji i często wynik badania określa się tylko jako dodatni, ujemny lub wątpliwy. Testy te mają też niewielką wartość dla potwierdzenia skuteczności eradykacji, ponieważ przeciwciała utrzymują się we krwi przez wiele miesięcy, a nawet lata.

Mocznikowy test oddechowy (*urea breath test*), nazywany też ureazowym, wymaga wypicia roztworu mocznika znakowanego izotopem węgla <sup>13</sup>C lub <sup>14</sup>C; ulega on przekształceniu przez ureazę produkowaną przez *H. pylori* w znakowany izotopem dwutlenek węgla. Czuość i swoistość testu wynoszą 95%.<sup>35</sup> Zakażenie można też wykryć na podstawie identyfikacji antygenów swoistych dla *H. pylori* w stolcu z wykorzystaniem przeciwciał poli- lub monoklonalnych (test na obecność antygenów w stolcu).<sup>36</sup> Test z przeciwciałami monoklonalnymi (którego czułość i swoistość również

**Tabela 3. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia zakażenia *Helicobacter pylori*\***

American College of Gastroenterology	Maastricht III Consensus Report
<b>Wskazania do wykonywania testów</b>	
Czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy lub czynna choroba wrzodowa w wywiadzie, jeśli w przeszłości nie zastosowano leczenia eradycznego <i>H. pylori</i> , chłoniak żołądka typu MALT, endoskopowa resekcja raka żołądka we wczesnym stadium w przeszłości, dolegliwości dyspeptyczne bez wcześniejszej diagnostyki.	Identyczne jak American College of Gastroenterology plus dodatkowo: rak żołądka u krewnego pierwszego stopnia, zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, niedokrwistość z niedoboru żelaza o niewyjaśnionej etiologii, przewlekła samoistna plamica małopłytkowa <sup>†</sup>
<b>Wskazania do zastosowania metody „wykonaj test i lecz” (test-and-treat)</b>	
Wiek <55 lat i brak objawów alarmowych <sup>§</sup>	Wiek <45 lat i brak objawów alarmowych <sup>§§</sup>
<b>Czas trwania leczenia</b>	
10-14 dni	7 dni

\* Wytyczne American College of Gastroenterology zaprezentowali Chey, Wong i członkowie Practice Parameters Committee powołanego przez American College of Gastroenterology;<sup>22</sup> Wytyczne Maastricht III Consensus Report opublikowali Malfertheiner i wsp.<sup>23</sup> MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) – tkanka limfatyczna błony śluzowej.

<sup>†</sup> Według doniesień eradycja zakażenia *H. pylori* u pacjentów z przewlekłą samoistną plamicą małopłytkową prowadzi do zwiększenia liczby płytek we krwi, dane te są jednak niepewne.

<sup>‡</sup> Wartość graniczna wieku jest różna w poszczególnych krajach i zależy od częstości występowania nowotworów złośliwych górnego odcinka przewodu pokarmowego.

<sup>§</sup> Do objawów alarmowych zalicza się: zaburzenia połykania, utratę masy ciała, objawy krwawienia z przewodu pokarmowego oraz uporczywe wymioty.

wynoszą 95%<sup>36</sup>) jest dokładniejszy niż oparty na przeciwciałach poliklonalnych. W przypadku testu oddechowego lub wykrywającego antygeny w stolcu na 2 tygodnie przed jego wykonaniem pacjent powinien odstawić inhibitory pompy protonowej, na 24 godziny przed badaniem antagonistów receptorów H<sub>2</sub> i przez 4 tygodnie powinien unikać stosowania leków przeciwbakteryjnych, ponieważ mogą one tłumić zakażenie i zmniejszać czułość badania.

### Testy endoskopowe

Zakażenie *H. pylori* wykrywa się za pomocą kilku technik w próbkach śluzówki żołądka pobranych podczas biopsji endoskopowej, zwykle z okolicy przedodźwiernikowej. Dodatkowe próbki z dna żołądka mogą zwiększyć czułość testu, zwłaszcza jeśli pacjent stosował ostatnio inhibitory pompy protonowej.

W metodzie ureazowej [szybki test ureazowy lub gastroskopy test ureazowy – przyp. red.] fragmenty tkanki umieszcza się w roztworze mocznika i barwnika wrażliwego na zmianę pH. Jeżeli występują w niej bakterie *H. pylori*, ich ureaza rozkłada mocznik do amoniaku, który zwiększa pH, zmieniając kolor barwnika. W celu ograniczenia do minimum ryzyka uzyskania fałszywie ujemnego wyniku również zaleca się, by nie stosować przed wykonaniem testu inhibitorów pompy protonowej, antagonistów receptorów H<sub>2</sub> i leków przeciwbakteryjnych.<sup>37</sup> Czułość metody wynosi >90%, a swoistość >95%.<sup>35</sup>

Inny sposób ustalania rozpoznania polega na rutynowej ocenie histologicznej próbki biopsyjnej; zakażenie *H. pylori* potwierdza obecność mikroorganizmów i cech zapalenia w preparatach barwionych hematoksyliną i eozyną lub metodą Giemsy. Można też prowadzić hodowlę tej bakterii w warunkach laboratoryjnych,

a więc testować jej wrażliwość na leki przeciwbakteryjne, jednak urządzenia służące do tego celu nie są powszechnie dostępne, a sama metoda cechuje się stosunkowo niską czułością.

### Leczenie zakażenia *H. pylori*

W terapii zakażenia *H. pylori* stosuje się różne schematy lekowe (tab. 2). Większość z nich polega na jednoczesnym podawaniu dwóch antybiotyków i inhibitora pompy protonowej lub preparatu bizmutu (albo obu jednocześnie). Najczęściej stosowana terapia pierwszego rzutu obejmuje trzy leki: inhibitor pompy protonowej, klarytromycynę oraz amoksylicynę podawane dwa razy dziennie przez 7-14 dni. U osób uczulonych na penicylinę amoksylicynę zastępuje się metronidazolem.

Zalecany czas leczenia trójlekowego wynosi zazwyczaj 10-14 dni według wytycznych amerykańskich oraz 7 dni według europejskich.<sup>22,23</sup> W metaanalizie 21 badań klinicznych z randomizacją wykazano, że odsetek pacjentów, u których eradycja według schematu terapii potrójnej jest skuteczna, zwiększa się o 4 punkty procentowe, jeśli leczenie 7-dniowe zastępuje się 10-dniowym, natomiast wydłużenie terapii z 7 do 14 dni poprawia jej skuteczność o 5 punktów procentowych.<sup>38</sup> Różnice te, choć istotne statystycznie, mają marginalne znaczenie kliniczne.

Inny alternatywny schemat leczenia pierwszego rzutu na obszarach częstego występowania szczepów *H. pylori* opornych na klarytromycynę (tzn. >20%) polega na podawaniu przez 10-14 dni czterech leków: inhibitora pompy protonowej, tetracykliny, metronidazolu i soli bizmutu.<sup>23</sup> Sole bizmutu są jednak niedostępne w niektórych krajach, m.in. w USA. W niedawno przeprowadzonej metaanalizie 93 badań klinicznych wykazano, że w populacjach, w których występuje oporność bakterii na klarytromycynę

lub metronidazol, skuteczniejsza jest terapia poczwórna niż potrójna z zastosowaniem obu tych leków.<sup>39</sup>

Kolejny schemat leczenia pierwszego rzutu to 10-dniowa terapia sekwencyjna. Przez pierwsze 5 dni stosuje się inhibitor pompy protonowej i amoksycylinę, a przez kolejne 5 – inhibitor pompy protonowej oraz klarytromycynę i tynidazol. Jak wynika z metaanalizy 10 badań z randomizacją przeprowadzonych we Włoszech, skuteczność eradykacji zakażenia w wyniku takiego leczenia wynosi 93%, natomiast w wyniku standardowej terapii trójlekowej 77%.<sup>40</sup> W pojedynczym badaniu hiszpańskim eradykacja zakażenia po terapii sekwencyjnej w grupie losowo wybranych pacjentów powiodła się jednak zaledwie u 84% badanych, co wskazuje na potrzebę potwierdzenia wysokiej skuteczności takiego postępowania przed powszechnym wprowadzeniem go do praktyki klinicznej.<sup>41</sup>

### Potwierdzenie eradykacji

Potwierdzenie eradykacji zakażenia *H. pylori* jest ważne u pacjentów z owrzodzeniem, chłoniakiem żołądka typu MALT oraz chorych po resekcji raka żołądka we wczesnym stadium.<sup>22,23</sup> Weryfikacja eradykacji jest też wskazana u osób, u których dolegliwości dyspeptyczne mimo przeprowadzonego leczenia nie ustępują – pozwala to uniknąć niepotrzebnego stosowania kolejnych kuracji. Eradykację potwierdza się za pomocą mocznikowego testu oddechowego lub testu na obecność antygenów w stolcu; przeprowadza się je 4 tygodnie lub później po zakończeniu leczenia, tak by uniknąć wyników fałszywie ujemnych będących efektem czasowego zahamowania wzrostu *H. pylori*.<sup>22</sup> Można też zastosować gastrokopowy test ureazowy podczas kontrolnego badania endoskopowego (tab. 1), jeśli jest ono konieczne.

### Postępowanie w przypadku zakażenia utrzymującego się mimo przeprowadzonego leczenia

Przed podjęciem kolejnej próby eradykacji zakażenia ważne jest jego potwierdzenie i rozważenie zastosowania dodatkowych leków przeciwbakteryjnych. Ponowne leczenie eradykacyjne jest wskazane u pacjentów z potwierdzonym owrzodzeniem lub chłoniakiem typu MALT oraz po resekcji raka żołądka we wczesnym stadium. Jeżeli jednak pierwsze leczenie eradykacyjne przeprowadzono z powodu dolegliwości dyspeptycznych bez wcześniejszej diagnostyki, w których przypadku ryzyko współistnienia choroby wrzodowej jest małe, a szansa na ustąpienie objawów w wyniku eradykacji niewielka, kolejne próby terapii nie są uzasadnione. Brakuje bowiem badań zaprojektowanych w celu określenia optymalnego postępowania w takich przypadkach. Możliwe sposoby terapii to m.in. empiryczne leczenie hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego, wykonanie badania endoskopowego w poszukiwaniu owrzodzeń i innych przyczyn dolegliwości oraz ponowne zastosowanie nieinwazyjnej metody „wykonaj test i lecz”. W każdym przypadku należy rozważyć inne przyczyny utrzymujących się objawów (np. choroby dróg żółciowych, trzustki, układu szkieletowo-mięśniowego, serca i stres psychospołeczny). Brak efektów leczenia pierwszego rzutu może wynikać z nieprzestrzegania zaleceń

terapeutycznych, dlatego podejmując kolejną próbę eradykacji zakażenia *H. pylori*, należy podkreślać znaczenie ścisłego stosowania się do wskázówek lekarza.

Na wybór terapii drugiego rzutu wpływa sposób wstępnego leczenia (tab. 2). Terapia może być nieskuteczna z powodu oporności *H. pylori* na klarytromycynę lub metronidazol (albo na oba te leki). Jeśli w leczeniu pierwszego rzutu nie stosowano soli bizmutu, często wykorzystuje się ją w kolejnej próbie terapeutycznej jako jeden z czterech leków – skuteczność takiego postępowania w różnych grupach wynosi od 57 do 95%.<sup>42</sup> Jako terapię drugiego rzutu oceniano też schematy trójlekowe. Jeśli pierwotnie w terapii stosowano inhibitor pompy protonowej, amoksycylinę i klarytromycynę, w kolejnej próbie eradykacji zaleca się inhibitor w skojarzeniu z metronidazolem i amoksycyliną lub tetracykliną.<sup>23,43</sup> Poza przypadkami, w których wyniki badań oporności bakterii na leki przeciwbakteryjne wykazały ich wrażliwość na klarytromycynę, leku tego należy unikać.<sup>44</sup>

Pacjentów, u których po terapii drugiego rzutu utrzymuje się zakażenie *H. pylori*, a jego eradykację uznaje za niezbędną, należy kierować do specjalistów dysponujących możliwością hodowli tej bakterii i oznaczenia jej wrażliwości na leki przeciwbakteryjne oraz mających doświadczenie w stosowaniu alternatywnych metod zwalczania zakażenia. Opisy niewielkich grup chorych wskazują na skuteczność kilku schematów leczenia ratunkowego. Przykładowo, w terapii drugiego rzutu wysoką skuteczność eradykacji wykazywał schemat trójlekowy, obejmujący lewofloksacynę lub ryfabutyne w skojarzeniu z inhibitorem pompy protonowej i amoksycyliną.<sup>45-47</sup> Stosowanie ryfabutyiny wymaga jednak dużej ostrożności, ponieważ u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem mykobakterią może dojść do rozwoju oporności na ten lek.

### Obszary niezbadane

Brakuje danych pochodzących z badań klinicznych z randomizacją, na których podstawie można by zaplanować postępowanie u osób, u których mimo eradykacji zakażenia *H. pylori* utrzymują się dolegliwości, a wskazaniem do leczenia były objawy dyspeptyczne bez wcześniejszej diagnostyki. Wpływ eradykacji zakażenia na ryzyko rozwoju raka żołądka nie jest jasny, trwa jednak badanie oceniające ten problem.

### Wytyczne postępowania

Wytyczne American College of Gastroenterology<sup>22</sup> i uzgodnienia z Maastricht<sup>23</sup> w zakresie zaleceń co do rozpoznawania i leczenia zakażenia *H. pylori* różnią się nieznacznie (tab. 3).

### Wnioski i zalecenia

Leczenie zakażenia *H. pylori* na podstawie dodatniego wyniku nieinwazyjnego testu jest odpowiednim postępowaniem u osób w młodszym wieku z dolegliwościami ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego, ale bez objawów alarmowych. Do takiej grupy można zaliczyć pacjenta, którego przypadek opisano na początku artykułu. Do testów nieinwazyjnych zalicza się mocni-

kowy test oddechowy, badania wykrywające antygeny bakterii w stolcu oraz testy serologiczne, które są najmniej dokładne. Terapia trójklewkowa inhibitorem pompy protonowej, klarytromycyną i amoksylicyną lub metronidazolem pozostaje leczeniem pierwszego rzutu, pod warunkiem że na danym obszarze nie obserwuje się dużej częstości występowania szczepów opornych na klarytromycynę. Nawrót lub utrzymywanie się dolegliwości po przeprowadzeniu terapii eradykacyjnej z powodu objawów dyspeptycznych bez wcześniejszej diagnostyki wskazują raczej na to, że nie są one spowodowane zakażeniem *H. pylori*, niż że leczenie było nieskuteczne. Kolejną próbę eradykacji można podjąć dopiero po potwierdzeniu utrzymującego się zakażenia. Brakuje danych, na których podstawie można by stworzyć zalecenia postępowania w przypadkach nawrotu lub utrzymywania się objawów dyspeptycznych po zastosowaniu testu nieinwazyjnego i leczenia eradykacyjnego. Możliwe sposoby postępowania obejmują m.in. obja-

wowe leczenie hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego, wykonanie badania endoskopowego w poszukiwaniu owrzodzeń i innych przyczyn dolegliwości oraz ponowne zastosowanie metody nieinwazyjnej „wykonaj test i lecz”. Należy też rozważyć inne możliwe przyczyny objawów.

#### Oświadczenie

Dr McColl otrzymywał wynagrodzenie za wykłady od firm AstraZeneca i Nycomed oraz za konsultacje od firmy Sacoor. Nie zgłoszono innych konfliktów interesów w związku z powyższym artykułem.

Deklaracja dotycząca potencjalnych konfliktów interesów zgłoszonych przez autora jest dostępna z pełną wersją tego artykułu na stronie NEJM.org.

Adres do korespondencji: Dr. McColl, the Division of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Gardiner Institute, 44 Church St., Glasgow G11 6NT, United Kingdom. E-mail: k.e.l.mccoll@clinmed.gla.ac.uk.

From The New England Journal of Medicine 2010;362:1597-604. Translated and reprinted in its entirety by permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright 2010 © Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

#### Piśmiennictwo:

- Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-5.
- Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:559-79.
- Woodward M, Morrison C, McColl K. An investigation into factors associated with *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Epidemiol* 2000;53:175-81.
- Marshall BJ, Barrett LJ, Prakash C, McCallum RW, Guerrant RL. Urea protects *Helicobacter (Campylobacter) pylori* from the bactericidal effect of acid. *Gastroenterology* 1990;99:697-702.
- el-Omar EM, Penman ID, Ardill JES, Chittajallu RS, Howie C, McColl KEL. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995;109:681-91.
- Gillen D, el-Omar EM, Wirz AA, Ardill JES, McColl KEL. The acid response to gastrin distinguishes duodenal ulcer patients from *Helicobacter pylori*-infected healthy subjects. *Gastroenterology* 1998;114:50-7.
- Hentschel E, Brandstätter G, Dragosics B, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993;328:308-12.
- Axon ATR, O'Morain CA, Bardhan KD, et al. Randomised double blind controlled study of recurrence of gastric ulcer after treatment for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 1997;314:565-8.
- Hansen S, Melby KK, Aase S, Jellum E, Vollset SE. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia and non-cardia gastric cancer: a nested case-control study. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:353-60.
- Infection with *Helicobacter pylori*. In: IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 61. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1994:177-240.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-9.
- Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004;53:1244-9.
- Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, et al. *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2100-15.
- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330:1267-71.
- Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004;53:34-7.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *BMJ* 2000;321:659-64.
- Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;134:361-9.
- McColl KEL. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 2000;342:589.
- Raghunath A, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ* 2003;326:737-9.
- de Martel C, Llosa AE, Farr SM, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of development of esophageal adenocarcinoma. *J Infect Dis* 2005;191:761-7.
- Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, Hunt RH. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010 January 19 (Epub ahead of print).
- Chey WD, Wong BCY, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-25.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report. *Gut* 2007;56:772-81.
- Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. 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;372:392-7.
- Talley NJ, Vakili N, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2324-37.
- McColl KEL, Murray LS, Gillen D, et al. Randomised trial of endoscopy with testing for *Helicobacter pylori* compared with non-invasive H pylori testing alone in the management of dyspepsia. *BMJ* 2002;324:999-1002. [Errata, *BMJ* 2002;325:479, 580.]
- Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. *Helicobacter pylori* test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:455-60.
- Chiba N, Van Zanten SJO, Sinclair P, Ferguson RA, Escobedo S, Grace E. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment-*Helicobacter pylori* positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324:1012-6.
- The Danish Dyspepsia Study Group. Value of the unaided clinical diagnosis in dyspepsia patients in primary care. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1417-21.
- Jarbol DE, Kragstrup J, Stovring H, Havelund T, Schaffalitzky de Muckadell OB. Proton pump inhibitor or testing for *Helicobacter pylori* as the first step for patients presenting with dyspepsia? A cluster-randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1200-8.
- Manes G, Menchise A, de Nucci C, Balzano A. Empirical prescribing for dyspepsia: randomised controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment. *BMJ* 2003;326:1118.
- Delaney BC, Innes MA, Deeks J, et al. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD001961.
- Delaney BC, Moayyedi P, Forman D. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD001961.
- Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, Talley NJ. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1138-44.
- Vaira D, Vakili N. Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001;48:287-9.
- Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004;9:347-68.
- Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*: urease tests. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:871-8.
- Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration

- of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007;147:553-62.
39. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:343-57.
  40. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008;148:923-31. [Erratum, *Ann Intern Med* 2008;149:439.]
  41. Sánchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, Gisbert JP, Titó L, Castro M. Ten-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2220-3.
  42. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* "rescue" regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1047-57.
  43. Realdi G, Dore MP, Piana A, et al. Pretreatment antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection: results of three randomized controlled studies. *Helicobacter* 1999;4:106-12.
  44. Lamouliatte H, Mégraud F, Delchier JC, et al. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:791-7.
  45. 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.
  46. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:488-96.
  47. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, et al. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure on standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:91-6.

## Komentarz:

prof. dr hab. med. Jan Dzieniszewski

Klinika Chorób Metabolicznych i Gastroenterologii Instytutu Żywności i Żywienia, Warszawa

Zakażenie drobnoustrojem *Helicobacter pylori* należy prawdopodobnie do najbardziej rozpowszechnionych na świecie. Jeżeli przyjąć, że średnie zakażenie populacji światowej wynosi ok. 50% (od ok. 20% w Australii i Nowej Zelandii do 90-95% w populacji Azji Wschodniej, Afryki Środkowej i Ameryki Południowej), to problem dotyczy co najmniej 3 miliardów osób na całym świecie. W naszym kraju według wielośrodkowych badań przeprowadzonych w latach 2001-2003 odsetek osób zakażonych *H. pylori* w populacji dorosłych wynosi ok. 84%.<sup>1</sup> Polska należy więc do strefy krajów o wysokim stopniu zakażenia *H. pylori*. Od czasu odkrycia tej bakterii blisko 30 lat temu przez J.R. Warrena i B.J. Marshalla<sup>2</sup> poznano związki etiopatogenetyczne pomiędzy zakażeniem *H. pylori* a niektórymi chorobami górnego odcinka przewodu pokarmowego (choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, rak żołądka zlokalizowany poza wpustem, chłoniak żołądka typu MALT) oraz pełny genom bakterii. Około 60% zakażonych osób nie ma jednak istotnych objawów ze strony przewodu pokarmowego. W związku z powszechnością zakażenia powstają pytania: kogo, kiedy i jak leczyć? W celu uporządkowania wskazań do leczenia, metod diagnostyki i leczenia zakażenia *H. pylori* powstało wiele wytycznych o charakterze międzynarodowym i zaleceń opracowanych przez narodowe towarzystwa lekarskie. Są one stale aktualizowane ze względu na postęp w poznawaniu epidemiologii zakażenia, znaczenia w genezie chorób przewodu pokarmowego i poza nim oraz wzrastającej oporności szczepów *H. pylori* na leki przeciwbakteryjne (za wyjątkiem amoksycyliny). Polskie wytyczne dotyczące postępowania w zakażeniu *H. pylori* opracowano po raz pierwszy w 1996 r.<sup>3</sup> – był to drugi dokument na świecie po wytycznych AGA (American Gastroenterological Association). Ostatnie ustalenia Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania w zakażeniu *H. pylori*, opracowane przy współpracy z pediatrami i lekarzami opieki podstawowej, opublikowano w 2008 r.<sup>4</sup> Znajomość regionalnych lub narodowych zaleceń dotyczących postępowania w zakażeniu *H. pylori* może mieć

istotne znaczenie dla osiągnięcia odpowiednich efektów terapeutycznych, ponieważ na ogół uwzględniają one realne możliwości diagnostyczne w danym kraju oraz zależną od regionu wrażliwość drobnoustroju na leki przeciwbakteryjne.

W komentowanym artykule Kenneth E.L. McColl omawia najistotniejsze sytuacje kliniczne związane z zakażeniem *H. pylori* (wrzód żołądka i dwunastnicy, rak żołądka, chłoniak żołądka typu MALT, dyspepsja bezwrzodowa, refluks żołądkowo-przełykowy), wskazania do leczenia oraz rekomendowane metody diagnostyki i leczenia oparte głównie na wytycznych AGA<sup>5</sup> i na wytycznych europejskich (Maastricht III Consensus Report – 2005).<sup>6</sup> Polskie wytyczne w głównych założeniach pokrywają się z przytoczonymi powyżej zaleceniami, istnieje jednak kilka istotnych różnic związanych z możliwościami diagnostycznymi i terapeutycznymi w naszym kraju.

## U kogo należy wykonać diagnostykę zakażenia *H. pylori*?

Te sytuacje kliniczne wymieniono w artykule w tabeli 3. Polskie „Ustalenia” z 2008 r. rozszerzają wskazania również na takie stany kliniczne, jak zapalenie żołądka z aftami, zapalenie zanikowe żołądka z metaplastyczną jelitową i dysplazją. Diagnostykę należy też przeprowadzić u osób po usunięciu polipów żołądka o charakterze gruczolaków lub polipów hiperplastycznych i w chorobie Ménériera. Pewna część pacjentów z dyspepsją czynnościową niediagnozowaną (bez wykonanej endoskopii), przed 45. r.ż., bez objawów alarmowych, przy istniejącym zakażeniu *H. pylori* może odnieść przejściowe lub bardziej długotrwałe korzyści ze stosowania strategii „wykonaj test i lecz”. Dotyczy to zwłaszcza populacji o wysokim odsetku zakażenia *H. pylori* (>20%) – Polska należy do tej grupy. W naszym kraju (tak jak w zaleceniach europejskich) limit wieku dla tej grupy pacjentów ustalono na 45 lat ze względu na epidemiologię raka żołądka. U osób >45 lat przed decyzją terapeutyczną należy wykonać gastroscopię. Warto zwrócić uwagę, że rekomendacje europejskie (Maastricht III) i polskie rozszerzają wskazania do leczenia zakażenia *H. pylori* również o choroby poza przewodem pokarmowym (nie wyjaśniona niedokrwistość z niedoboru żelaza i przewlekła samostanna plamica małopłytkowa), aczkolwiek ich związek etiopatogenetyczny z zakażeniem *H. pylori* nie jest w pełni udowodniony. We wszystkich rekomendacjach zgodnie zaznacza się, że nie należy



prowadzić diagnostyki zakażenia *H. pylori* u osób bez objawów. Istnieje jednak pewna grupa osób bez objawów, które należą do wykonania diagnostyki, głównie w związku z profilaktyką raka żołądka, a w przypadku dodatniego wyniku testu żądają przeprowadzenia leczenia. Dotychczasowe badania nie dostarczyły jednak pewnych dowodów, by profilaktyczna eradykacja zakażenia *H. pylori* zmniejszała zachorowalność na raka żołądka. U tych pacjentów można przeprowadzić diagnostykę i leczenie „na żądanie” po uprzednim wyjaśnieniu możliwości wystąpienia objawów niepożądanych związanych z antybiotykoterapią.

### Jak wykryć zakażenie *H. pylori*?

Przegląd metod diagnostycznych przedstawiono w artykule w tabeli 1. Niestety, nieinwazyjne testy oparte na oznaczaniu antygeny *H. pylori* w stolcu są w Polsce w praktyce niedostępne, a testy oddechowe wykonuje się tylko w kilku ośrodkach, podobnie jak posiewy z błony śluzowej żołądka w celu oceny oporności konkretnego szczepu *H. pylori* na leki przeciwbakteryjne (istotne przy niepowodzeniach terapii pierwszego i drugiego rzutu). Warto zwrócić uwagę na ograniczenia, jakie mają poszczególne grupy testów diagnostycznych (wyniki fałszywie ujemne). Nie należy rozpoczynać leczenia tylko na podstawie testów serologicznych wykonywanych z krwi pełnej lub ze śliny (dostępnych w aptekach) ze względu na ich niską czułość<sup>7</sup> (zalecenia europejskie i polskie).

### Jak leczyć?

Podstawowe zasady leczenia przedstawiono w artykule w tabeli 2. Efekty zależą od wielu czynników (np. od doboru leków przeciwbakteryjnych i ich dawki, wrażliwości szczepów *H. pylori* na stosowane leki, czasu leczenia, dyscypliny terapeutycznej chorzych). Niezależnym czynnikiem zmniejszającym skuteczność leczenia zakażenia *H. pylori* jest palenie tytoniu.<sup>8</sup> Jednym z głównych czynników obniżających skuteczność terapii jest oporność szczepów *H. pylori* na leki przeciwbakteryjne. W Polsce oporność na klarytromycynę wynosi 28% u dzieci, ok. 15% u dorosłych i stale wzrasta. Na metronidazol opornych jest ok. 46% szczepów *H. pylori*.<sup>9,10</sup> Oporność *H. pylori* na klarytromycynę redukuje skuteczność terapii w klasycznym układzie trójlekowym o 35-66%.<sup>11</sup> W związku z tym w polskich zaleceniach proponuje się w terapii pierwszego rzutu leczenie trójlekowe obejmujące: inhibitor pompy protonowej, amoksyycylinę i metronidazol, oraz wydłużenie czasu leczenia do 10-14 dni (przy 7 dniach rekomendowanych w zaleceniach europejskich). Ponieważ w Polsce preparaty bizmutu są niedostępne, w naszych zaleceniach rekomenduje się, by po nieudanym leczeniu pierwszego rzutu zastosować terapię czterolekową (inhibitor pompy protonowej, amoksyycylina, metronidazol i tetracyklina). W zaleceniach amerykańskich rekomenduje się stosowanie tetracykliny w większej dawce (4 razy po 500 mg/24h), natomiast metronidazolu w nieco mniejszej dawce (3 razy 250 mg/24h). W polskich i europejskich zaleceniach wprowadzono pojęcie leczenia trzeciego rzu-

tu (przy niepowodzeniu terapii dwóch poprzednich rzutów, gdy istnieją bezwzględne wskazania do eradykacji), z wykorzystaniem oceny mikrobiologicznej i oporności na leki przeciwbakteryjne, z ewentualnym zastosowaniem lewofloksacyny (niestety, w Polsce nie jest dostępna). W artykule w tabeli 2 jako jedną ze standardowych opcji terapeutycznych McColl rekomenduje leczenie sekwencyjne. W zaleceniach europejskich i polskich tego typu terapia nie jest jeszcze rekomendowana ze względu na stosunkowo małą liczbę leczonych pacjentów.

### Ocena skuteczności leczenia

Do oceny skuteczności leczenia zakażenia *H. pylori* wykorzystuje się, najwcześniej po 4 tygodniach od zakończenia terapii, testy nieinwazyjne (za wyjątkiem badań serologicznych, ponieważ zwiększone miano przeciwciał IgG anty-*H. pylori* może się utrzymywać przez wiele miesięcy po skutecznej eradykacji). Niestety, w Polsce z powodu ograniczonej dostępności niektórych testów diagnostycznych nieinwazyjnych, o czym wspominałem powyżej, często niepotrzebnie wykonuje się badanie endoskopowe z wykorzystaniem testu ureazowego. Ocena skuteczności leczenia bezwzględnie należy przeprowadzić w przypadku: wrzodu żołądka (powikłanego i niepowikłanego), przebytej operacji z powodu wczesnego raka żołądka, raka żołądka z powodu choroby wrzodowej, planowanego przewlekłego leczenia NLPZ i po usunięciu polipów gruczolakowatych żołądka. Nie ma potrzeby oceny skuteczności terapii u osób młodych z dyspepsją bezwrzodową, niepowikłanym wrzodem dwunastnicy, szczególnie po ustąpieniu objawów klinicznych. U tych osób ponowną kontrolę zakażenia wykonuje się przy nawrocie objawów.

#### Piśmiennictwo:

1. Łaszewicz W. Raport z realizacji projektu celowego zamawianego Ministerstwa Zdrowia i Komitetu Badań Naukowych „Zakażenie *Helicobacter pylori* w Polsce – badania epidemiologiczne”. Wydawnictwo Uniwersyteckie Trans Humana, Białystok 2004.
2. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-3.
3. Dzieniszewski J. i Grupa Robocza ds. zakażenia *Helicobacter pylori*. Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej ds. zakażenia *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Pol* 1996; 3:3-10.
4. Dzieniszewski J, Jarosz M oraz Polska Grupa Robocza PTG-E do spraw zakażenia *Helicobacter pylori*. Ustalenia Grupy Roboczej PTG-E dotyczące postępowania w zakażeniu *Helicobacter pylori* – consensus. *Gastroenterol Pol* 2008;15:323-331.
5. Chey WD, Wong BCY, and Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-25.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, et al. Current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report. *Gut* 2007;56:772-81.
7. Laheij RJ, Straatman H, Jansen JB, Verbeek AL. Evaluation of commercially available *Helicobacter pylori* serology kits: a review. *J Clin Microbiol* 1998;36:2803-9.
8. Suzuki T, Matsuo K, Ito H, et al. Smoking increases failure for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Med* 2006;119:217-24.
9. Dzierżanowska-Fangrat K, Rozynek E, Celińska-Cedro D, et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Poland: a multicentre study. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:230-34.
10. Gościński G, Iwańczak B, Przondo-Mordarska A, et al. High level of resistance to metronidazol and clarithromycin in *Helicobacter pylori* isolated from pediatric patients in Poland (1997-2001). *Folia Microbiol (Praha)* 2004;49:133-6.
11. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:343-57.