

Infekce *Helicobacter pylori*

MUDr. Tomislav Švestka, CSc.

IV. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

Posledních 20 let je obdobím významných změn v medicíně. Patogeneze vředové choroby žaludku a duodena zaznamenala v posledních letech nejvíce změn pro klinickou praxi. Byla zjištěna a potvrzena řada informací ohledně infekce *Helicobacter pylori* (Hp), a to zejména ve vztahu k vředové chorobě žaludku a duodena. Eradikace Hp je v současné době účinná a ve většině případů vede k vyléčení infikovaných pacientů. Eradikační léčba zahrnuje různé kombinace antisekretorické léčby s dvěma antibiotiky. Neúspěšná léčba v důsledku rezistence na antibiotika se může vyskytnout. Je však možné ji překonat změnou léčebného režimu. Pro lékaře je důležité znát možnosti diagnostiky a příslušné léčby infekce Hp.

Klíčová slova: *Helicobacter pylori*, vředová choroba žaludku a duodena, diagnostika, eradikace, Maastrichtské konsenzu.

Helicobacter pylori infection

The last twenty years have seen as a period of major revolution in the medicine. Pathogenesis of peptic ulcer disease has probably seen the greatest changes both conceptually and in practice. There has been an explosion of information concerning *Helicobacter pylori* (Hp) and ulcer disease. Eradication of Hp infection is useful in clinical cure of infected patients. Efficacious regimens generally include a several combinations of antisecretory agent combined with two antimicrobials. Resistance can occur to the commonly used antibiotics but can be usually overcome with an altered regimen. It is important for physicians to clearly understand when and how to test and to select appropriate therapy for Hp infection.

Key words: *Helicobacter pylori*, ulcer disease of stomach and duodenum, the Maastricht III Consensus Report 2006.

Med. praxi 2011; 8(3): 123–126

V roce 1983 upozornil poprvé časopis Lancet na přítomnost spirálních bakterií v žaludeční sliznici (1). Nebyl to první objev, protože přítomnost těchto spirálních bakterií ve sliznici žaludku byla známa již 100 let předtím (2). Tento mikroorganismus byl potvrzen v úzkém prostoru mezi adhezujícím hlenem a epitelální vrstvou v lumen žaludečních jamek a následně podle elektromikroskopických nálezů i v oblasti těsných buněčných junkcí sliznice. Tento mikroorganismus, nazvaný *Helicobacter pylori* (Hp), má přímou souvislost s chronickým poškozením sliznice antra a může za určitých stavů vést i k následnému poškození i ostatních oddílů žaludku. Nejvýznamnější je poznatek o přímé souvislosti této infekce s vředovou chorobou, zejména s duodenálním a žaludečním vředem. Překvapující bylo zároveň zjištění, že eradikace Hp znamená u velké většiny nemocných výrazné snížení možnosti recidivy vředové choroby žaludku a duodena (3).

K problematice infekce Hp bylo v posledních letech publikováno mnoho výzkumných původních prací. K dispozici mají lékaři řadu nejnovějších informací formou přehledů, publikací, guidelines národních gastroenterologických společností a monografií jak domácích, tak zahraničních včetně monotematického časopisu *Helicobacter supplement*.

Odhaduje se, že infekcí Hp je celosvětově infikováno 60–80 % populace. Ve vyspělých ze-

mích Evropy a Severní Ameriky je prevalence kolem 15–40 %, přičemž má tendenci k trvalému poklesu. Mírně se však zvyšuje s narůstajícím věkem (4).

V České republice byly výsledky týkající se prevalence infekce Hp publikovány v řadě prací s rozdílnými výsledky (prevalence u dětí 7–42 %, u dospělých 45–83 %). Výsledky jsou odlišné z důvodů použití rozdílného metodologického postupu u vyšetřovaných osob včetně diagnostických metod. Podle výsledků rozsáhlé epidemiologické studie hradecké skupiny je prevalence Hp v české populaci 41,9 % (5).

Diagnostika infekce Hp je fokální (vyšetření vzorku určité oblasti, nejčastěji antrální sliznice), nebo globální (vyšetření celkových změn v organismu). Podle způsobu provedení lze testy rozdělit na invazivní (odběr vzorků během endoskopického vyšetření) anebo neinvazivní.

Odběr tkáně k histologickému vyšetření je součástí téměř každého endoskopického vyšetření. Mikroskopické vyšetření umožňuje diagnózu všech buněčných změn včetně nádorů. Ke spolehlivému vyšetření se odebírá 6 i více biopsií. Stanovení infekce Hp v biopsiích (odběr 2–4 biopsií z antrální sliznice) se používá speciální barvení podle Warthin-Starryho nebo podle Giemsa-Romanowského. Nevýhodou obou výše uvedených histologických testů je, že výsledek je k dispozici až s několikadenním odstupem.

Naproti tomu výhodou je histologické hodnocení sliznice (stupeň a charakter zánětu, či jiné patologické odchylky), jakož i možnost retrospektivního hodnocení nálezu před a po léčbě. Senzitivita a specifita tohoto vyšetření je větší než 90 %.

V praxi je infekce Hp nejčastěji diagnostikována fokálním (invazivním) testem při endoskopickém vyšetření. Infekce Hp je téměř vždy nalezena ve sliznici žaludečního antra. Proto se doporučuje odebírat 2–4 biopsické vzorky asi 2 cm od pyloru. Někdy lze infekci Hp prokázat i v korporální sliznici žaludku, duodenálním bulbu a/nebo v oblasti kardioesofageální junkce. Senzitivita se zvyšuje vždy při odběru většího počtu biopsií. K fokálnímu testu patří rychlý ureázový test. V důsledku infekce Hp dochází k uvolnění amoniaku a CO₂. Volný amoniak zvýší pH testovacího roztoku, který změní barvu z nažloutlé na růžovočervenou. Tato barvěná změna potvrzuje přítomnou infekci Hp. Přítomnost velkého počtu Hp vyvolá pozitivitu rychlého ureázového testu již za několik minut. Naproti tomu malé množství Hp způsobuje pozitivitu až s větším časovým odstupem. Proto se výsledek odečítá za 10 minut – 3 hodiny, někdy i za 24 hodin, pokud je prvních několik hodin negativní. Výhodou testu je jeho nízká cena, rychlost výsledku a jednoduchost tohoto testu. Specifita rychlého ureázového testu je

vysoká, pohybuje se okolo 90–95 %, senzitivita je 80–85 % – snižuje se v důsledku přítomnosti krve v žaludku. Proto při aktuálním krvácení rychlý ureázový test neprovádíme.

Kultivace *Hp* z bioptických vzorků patří k nejpřesnějším metodám. Jeho vyšetření umožňuje u pacientů, u kterých selhala běžná eradikační léčba, vybrat vhodné ATB podle antimikrobiální citlivosti. V běžné praxi se však dosud používá méně než ostatní testy. Senzitivita kultivace je 80–90 %, specifická až 100 %.

Molekulární testy (PCR) představují náročné metody umožňující specifickou sekvenční amplifikaci DNK mikroorganismu z biopsie sliznice spolu s molekulární typizací kmenů (možno též vyšetřit sliny, bukální a gingivální stěr). Testy jsou vyhrazeny zatím hlavně k výzkumným účelům.

Z neinvazivních (globálních) testů jsou doporučovány zejména dechový test s ¹³C-ureou a stanovení antigenu ve stolici (HpSA). Tyto testy mohou být falešně negativní u pacientů, kteří užívali v nedávné době antibiotika, inhibitory protonové pumpy (IPP), léky obsahující vizmut aj.

Nejvýznamnějším představitelem neinvazivních testů je dechový test, který je schopen stanovit přítomnost *Hp* s vysokou přesností. Jeho výhodou je stanovení infekce *Hp* v žaludku a antrální sliznici jako celku a nikoliv jen v malém vzorku tkáně (globální aspekt). Další výhodou je využití uhlíku C¹³ jako přirozeného a stabilního neradioaktivního izotopu. Vyšetření mohou podstoupit děti, těhotné ženy i opakování testu neznamená žádnou zátěž pro organismus. Test má specifitu a senzitivitu přes 90 % (6, 7, 8, 9).

Sérologické testy jako představitel neinvazivních testů se v současné době pro svou nespolehlivost diagnostiky akutní, chronické infekce *Hp* a stavu po eradikaci *Hp* nepoužívají. Jejich používání je vhodné jen pro epidemiologické studie.

Jednoznačnou indikací k eradikační léčbě je vředová choroba žaludku duodena.

Infekce *Hp* při současné léčbě NSA či kyselinou acetylosalicylou jsou navzájem nezávislými rizikovými faktory pro vznik vředové choroby. Může se jednat o stav, kdy vředová léze je důsledkem působení NSA, takže přítomnost *Hp* může být náhodná, a/nebo se jedná o nezávislý a přitěžující faktor. Může jít i o primárně vlastní vředovou chorobu, u které byla NSA neuvážlivě nasazena. Eradikace infekce *Hp* před zahájením plánované dlouhodobé léčby NSA je indikována u osob s vředovou chorobou v anamnéze. Eradikaci je třeba zvážit i u osob s jinými vyššími riziky (osoby starší 60 let, současná léčba glukokortikosteroidy nebo warfarinem, kuřáci).

Tabulka 1. Doporučená léčba první řady

Kombinace přípravků (7 dní)	Dávka
omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol	2 × 20 mg, 2 × 30 mg, 2 × 40 mg, 2 × 40 mg, 2 × 20 mg
klaritromycin, azitromycin	2 × 500 mg, 1 × 500 mg 5 dní
amoxicilin	2 × 1 000 g

Tabulka 2. Léčba kombinací IPP, klaritromycinu a metronidazolu

Kombinace přípravků (7 dní)	Dávka
omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol	2 × 20 mg, 2 × 30 mg, 2 × 40 mg, 2 × 40 mg, 2 × 20 mg
klaritromycin	2 × 500 mg
metronidazol, tinidazol	2 × 400–500 mg, 2 × 400–500 mg

Tabulka 3. Doporučená léčba čtyřkombinací

Kombinace přípravků (7 dní)	Dávka
omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol	2 × 20 mg, 2 × 30 mg, 2 × 40 mg, 2 × 40 mg, 2 × 20 mg
koloidní vizmut	4 × 120 mg
tetracyklin, amoxycilin	4 × 500 mg, 2 × 1 000 mg
metronidazol	2–3 × 500 mg

Maastrichtská konference uvádí, že eradikace infekce *Hp* před zahájením dlouhodobé léčby NSA snižuje riziko vzniku ulcerací žaludku a duodena. Eradikaci však v tomto případě nelze považovat za dostatečnou prevenci rekurujícího krvácení při vředové chorobě.

Vztah funkční dyspepsie k infekci *Hp* je stále nedořešeným problémem. Tento stav je do značné míry dán tím, že etiologie funkční dyspepsie zůstává v některých směrech neznámou a blíže nedefinovatelnou účastí různých faktorů. Je proto otázka, zda jejich obtíže vůbec souvisí s infekcí *Hp*. Proto jsou výsledky eradikační terapie infekce *Hp* u dyspeptických pacientů rozporné. Případné zlepšení subjektivních obtíží nemá často vztah ani k eradikaci infekce *Hp*, ani k ústupu gastritidy. Lze proto uzavřít, že zatím nebylo dostatečně prokázáno, že eradikace *Hp* zlepšuje příznaky horní funkční dyspepsie. Z toho důvodu eradikace infekce *Hp* u pacientů s funkční poruchou lokalizovanou v horní části zažívacího traktu není indikována.

Nezbytnou součástí léčby vředové choroby s přítomnou infekcí *Hp* se stala antimikrobiální složka. Z velkého počtu různých eradikačních schémat je stále úspěšná „klasická“ trojkombinace, která je nejčastěji aplikovanou variantou pro eradikaci infekce *Hp* po dobu podávání jednoho týdne. I v současné době představuje optimální léčbu, která je jednoduchá, spojená s poměrně vysokou eradikační schopností, pacientem dobře tolerovanou a ekonomicky únosnou. Stále platí ověřené pravidlo, že citlivost *Hp* na amoxicilin je i v současné době stále

nejvyšší. Výsledek terapie je ovlivněn zejména citlivostí na ATB (lze očekávat postupně narůstající rezistenci na současná ATB) a na genotypu *Hp* (mutace *Hp*). Pokud neplánujeme eradikaci infekce *Hp*, pacienta nevyšetřujeme.

Doporučená léčba první řady (standardní), včetně ekvivalentní alternativní léčby infekce *Hp*, je uvedena v tabulce 1. Tato trojkombinace je podávána po dobu 7 dní. Např. v USA je léčba doporučována na delší dobu (10–14 dní).

Nejčastější příčinou selhání eradikační léčby infekce *Hp* je nedostatečná spolupráce pacienta (compliance). Z tohoto důvodu je nutno pacientovi pečlivě vysvětlit léčebný režim a nutnost jeho dodržování. Další příčinou selhání je rezistence *Hp* na antibiotika. Proto je vhodné po selhání eradikační léčby s odstupem minimálně 8 týdnů léčbu opakovat. Při selhání trojkombinační léčby IPP, amoxicilin, klaritromycin, je doporučena jako další alternativa léčby kombinace IPP, klaritromycinu a metronidazolu (tabulka 2). Kultivační vyšetření je doporučováno až při opakovaném selhání eradikační léčby.

U nemocných po selhání eradikační léčby uvedené v tabulkách 1 a 2. je Maastrichtskou konferencí doporučována léčba čtyřkombinací (tabulka 3). Tato léčba je pacienty hůře tolerována. Léčba je účinná a je doporučována pacientům v případech, kdy klasická trojkombinace selhala. Tato léčba má trvat 7 dní. V současné době není koloidní vizmut a tetracyklin registrován v České republice.

Z důvodu přehledu uvádím i schéma eradikační léčby preparátem ranitidin-vizmut-citrát,

Tabulka 4. Eradikační léčba preparátem ranitidin-vismut-citrát

Kombinace přípravků	Dávka
ranitidin-vismut-citrát 4 týdny	2 × 400 mg
amoxicilin 2 týdny	2 × 1 000 mg

Tabulka 5. Léčba při selhání klasické trojkombinace a rezistence na klaritromycin a nitroimidazol

Kombinace přípravků (7–14 dní)	Dávka
omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol	2 × 20 mg, 2 × 30 mg, 2 × 40 mg, 2 × 40 mg
rifabutin	1 × 300 mg nebo 1 × 150 mg
amoxicilin	2 × 1 000 g

Tabulka 6. Běžně dostupné IPP

Kombinace přípravku (5 dní)	Dávka
omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol	2 × 20 mg, 2 × 30 mg, 2 × 40 mg, 2 × 40 mg
amoxicilin	2 × 1 000 g
Následná kombinace přípravku (5 dní)	Dávka
omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol	2 × 20 mg, 2 × 30 mg, 2 × 40 mg, 2 × 40 mg
klaritromycin	2 × 500 mg
tinidazol	2 × 500 mg

Doporučený postup pro praktické lékaře

1. Diagnostika infekce <i>Hp</i> .
2. Zvážit, zda je nutno zahájit eradikační léčbu.
3. Zvolit vhodnou eradikační léčbu.
4. Při neúspěšné eradikaci konzultace s gastroenterologem.

se kterým jsou v České republice jen ojediněle zkušenosti, neboť není registrován (tabulka 4).

Ukazuje se, že *Hp* je vysoce citlivý na rifabutin, který je stabilní i v kyselém žaludečním obsahu. Nejsou zatím známy případy rezistence na tuto léčebnou látku. Prokázalo se, že toto eradikační schéma (tabulka 5) je účinné v případě selhání klasické trojkombinací a rezistence na klaritromycin a nitroimidazol. Je však třeba vědět, že úspěšnost tohoto léku je spojena s řadou vedlejších těžkých příznaků, jako je leukopenie, trombocytopenie a vznik rezistentních kmenů *Mycobacterium tuberculosis*. Další léčebnou možností je kombinace chemoterapeutika furazolid, nebo kombinace s fluorochinolonom 3. generace levofloxacinem, které nejsou u nás dosud ověřené.

Z výše uvedeného vyplývá, že nasazení těchto léčebných kombinací musí být vysoce odpovědné z hlediska, zda benefit úspěšné eradikace *Hp* převyšuje možnost rozvoje následných komplikací.

Novým perspektivním léčebným postupem je metoda formou sekvenční léčby. Ta představuje léčbu inhibitory protonové pumpy (IPP) v kombinaci s amoxicilem po dobu 3–5 dní,

na kterou poté navazuje kombinace IPP s makrolidem a nitroimidazolem opět na dobu 3–5 dní. Je možno použít dosavadní běžně dostupné IPP (tabulka 6). Tento způsob léčby zvyšuje původní eradikační účinnost klasické trojkombinace z původních 80,7 % až na 95,5 % s následným snížením antibiotické rezistence. Úspěšnost této sekvenční léčby již prokázala řada studií. Zdá se, že zvyšuje účinnost dosavadní standardní léčby o 10–15 %. Vhodnost tohoto způsobu léčby prokáže až budoucí praxe (9–15). Tato nová sekvenční léčba infekce *Helicobacter pylori* by tak mohla představovat významný pokrok v léčbě této infekce. Zatím je předčasné činit závěr, zda tato sekvenční léčba nahradí dosavadní doporučené léčebné postupy.

Výsledek eradikace se u pacientů testuje nejdříve za 4–6 týdnů po skončení léčby a musí být vždy potvrzen dvěma na sobě nezávislými testy, resp. jediným – dechovým testem s ¹³C-ureou.

Z hlediska blízké budoucnosti je zvlášť aktuální výzkum vztahu infekce *Helicobacter pylori* nejen ve vztahu k žaludeční a duodenální sliznici, nýbrž i k jiným extraintestinálním orgánům, jakož i nádorovým onemocněním. Výzkum by měl být orientován na vhodnost zavedení preventivních

režimů a na optimálnost nových terapeutických řešení (používání specifických ATB na eradikaci výhradně *Hp*, probiotika, vakcinace aj.).

Práce byla podporována
VZ MŠMT ČR MSM 0021620820.

Literatura

1. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active gastritis. Lancet 1983; 1: 1273–1275.

2. Bizzozero G. Über die Schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanal und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. Arch Microbiol Anat 1983; 42: 82–152.

3. Tytgat GNJ. Treatments that impact favourably upon the eradication of *Helicobacter Pylori* and ulcer recurrence. Aliment Pharmacol Ther 1994; 8: 359–368.

4. Lehours P, Yilmaz O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2007; 12(Suppl 1): 1–3.

5. Bureš J, Kopáčová M, Rejchrt S. Pokles prevalence infekce *Helicobacter pylori* v České republice. Čas Lék čes 2008; 147: 255–257.

6. Kopáčová M, Bureš J, Voříšek V. Současné možnosti diagnostiky *Helicobacter pylori*. Vnitř Lék 2000; 46: 341–346.

7. Švestka T, Krechler T, Brůha R, Jablonská M. Problematika infekce *Helicobacter pylori* chorob žaludku a duodena. Čas Lék čes 2004; 143(11): 734–738.

8. Suzuki H, Masaoka T, Nomura S, et al. Current consensus on the diagnosis and treatment of Hp-associated gastroduodenal disease. Keio J Med 2003; 52(3): 163–171.

9. Malfertheiner P, et al. Current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection-The Maastricht II-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167–180.

10. Malfertheiner P, et al. Current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht III Consensus Report. GUT 2007; 56: 772–781.

11. Fixa B., Vaňásek T. Léčba infekce *Helicobacter pylori* rezistentní na standardní léčbu. Současný stav a perspektivy. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2009; 63(2): 65–73.

12. Kopáčová M, Bureš J. Sekvenční léčba *Helicobacter pylori*. Folia Gastroent Hepatol 2009; 7(2): 82–84.

13. Švestka T, Krechler T, Brůha R, Jablonská M. Indikace k eradikaci a léčbě infekce *Helicobacter pylori*. Čas Lék čes 2004; 143(12): 850–854.

14. Sánchez-Delgado J, Calvet X, Bujana L, et al. Ten-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. Am J Gastroenterol 2008; 103(9): 2220–2223.

15. Tong JL, Ran ZH, Shen J, et al. Sequential therapy v. s. standard triple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a metaanalysis. J Clin Pharm Ther 2009; 34(1): 41–53.

Článek přijat redakcí: 3. 2. 2011
Článek přijat k publikaci: 18. 2. 2011

MUDr. Tomislav Švestka, CSc.
IV. interní klinika, 1. LF UK Praha a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
svestka.tomislav@vfn.cz

