

Aktualizované

**V. Slovenské odporúčania
pre diagnostiku a liečbu**

**Helicobacter pylori
v roku 2019**

Aktualizované V. Slovenské odporúčania pre diagnostiku a liečbu *Helicobacter pylori* v roku 2019

Koordinátor: MUDr. Ivan Bunganič¹

Garanti: Slovenská gastroenterologická spoločnosť,
Doc. MUDr. Martin Huorka, PhD, predseda
Doc. MUDr. Ladislav Kužela, PhD, hlavný odborník MZSR
pre gastroenterológiu

Vydal Gastro I. s.r.o. Prešov, Puškinova 18
Foto, obálka, grafická úprava – MUDr. Miroslav Fedurco
Jazyková úprava: obsah neprešiel jazykovou úpravou

Počet strán: 22
Náklad: 1000ks
Rok vydania 2019
Vydanie I.
Vytlačila tlačiareň: Grafobal Prešov

ISBN

Pracovná skupina pre štúdium H. pylori a gastrickú mikroflóru (PsHP) a prizvaní autori:

MVDr. Daniela Ohlasová²,
MUDr. Miroslav Fedurco⁴,
MUDr. Martin Láclav¹,
MVDr. Nataša Šalyová³,
MVDr. Aniko Csatlosová³,
Mgr. Štefánia Gajdošová³,
RNDr. Martina Krehel'ová, MPH³,
MUDr. Ján Krajňák⁵,
MUDr. Jozef Tóth⁶,
MUDr. Zita Bačíková⁷,
MUDr. Peter Hyrdel, PhD⁸

¹ Gastro I. s.r.o. Prešov, Puškinova 18, 08001

² Medy s.r.o., Maršala Koneva 1, Košice, 04001

³ Synlab s.r.o., Holého 14, Prešov

⁴ Endomed s.r.o., Gastroenterologická ambulancia Vranov, Košice

⁵ Poliklinika Reimanus, Jurkovičová 19, Prešov

⁶ Gastroenterologická ambulancia, UN Ružinov, Bratislava

⁷ Gastroenterologická ambulancia, Piešťany

⁸ Gastroenterologická ambulancia NZZ a UN Martin

Pod'akovanie:

Na vydaní knihy sa finančne ako sponzor podieľala firma: **Zentiva, a.s**

© MUDr. Ivan Bunganič

Všetky práva vyhradené. Táto publikácia, ani žiadna jej časť nesmú byť reprodukované alebo prenášané akýmkoľvek spôsobom vrátane mechanického, elektronického, fotografického, či iného záznamu, o podstate ktorého v čase vydania publikácie nie sme informovaní, bez písomného súhlasu vydavateľa.

Úvod

Choroby žalúdka patria medzi časté ochorenia a gastroscopia je jedno z najčastejších diagnostických vyšetrení v gastroenterológii. Ochoreniam žalúdka sa v tomto roku venovalo aj naše najprestížnejšie doškoľovacie podujatie Gastrofórum 2019, kde boli otázky diagnostiky a liečby *H. pylori* jednou z nosných tém.

Od ostatného Maastrichtu V. v roku 2015 už uplynul určitý čas a liečba bakteriálnej infekcie *H. pylori* v Európe a aj na Slovensku prešla zmenami, ktoré ovplyvnili hlavne liečbu, menej diagnostiku Hp.

Od roku 2015 sa na viacerých domácich pracoviskách rozbehli vyšetrenia zamerané na rezistenciu a citlivosť *H. pylori*. S určitou úľavou sme prijali tento vývoj a vďaka nemu prinášame aktualizované výsledky vyšetrení *H. pylori* z jednotlivých častí Slovenska. Pribudli nám aj nové a staronové lieky na liečbu infekcie *H. pylori* a tým sa zmenili aj niektoré odporúčané liečebné schémy.

Oblasti záujmu aktualizácií:

1. PCAB (POTASIUM COMPETITIVE ACID BLOKER) – kompetitívne káliové blokátory kyseliny v liečbe Hp
2. Bizmut – renesancia v liečbe bizmutom
3. Aktuálne výsledky kultivácie a citlivosti baktérie *H. pylori* na Slovensku
4. Odporúčané liečebné schémy 2019

1. **PCAB (POTASIUM COMPETITIVE ACID BLOKER) – kompetitívne káliové blokátory kyseliny v liečbe Hp**

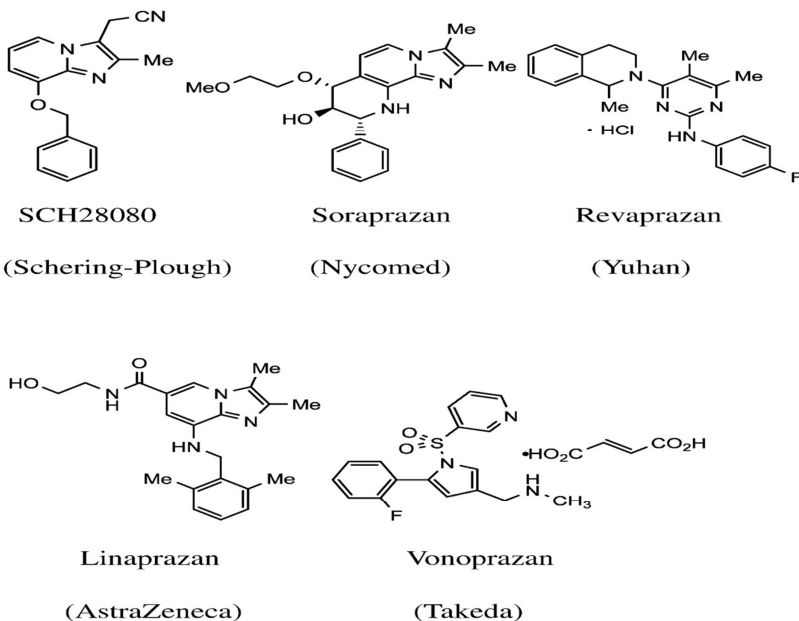
Káliové blokátory kyseliny (PCAB – potassium-competitive acid blockers) patria medzi lieky s potenciálom blokovať tvorbu žalúdočnej kyseliny a predstavujú jednu z možností liečby chorôb spojených s nadprodukciou žalúdočnej kyseliny (*ARDs-acid related diseases*).

Medzi najznámejších zástupcov tejto skupiny patrí vonoprazan, tegoprazan, revaprazan atď. (obr. 1)

Hoci liečba s blokátormi protónovej pumpy (PPI) je efektívna a úspešná, má viaceré limitácie, napr. krátky biologický polčas, zlyhanie supresie kyseliny, pomalší nástup účinku a veľké variácie účinnosti z dôvodu odlišnosti metabolizmu CYP2C19⁵.

P-CABs inhibujú H^+K^+ -ATP-ázu reverzibilne a K^+ -kompetitívnym mechanizmom, dosahujú tak kompletnú inhibíciu gastrickej kyslej sekrécie od prvej dávky⁵. Viacero farmaceutických spoločností skúšalo vyvinúť P-CABs, ale ich vývoj zlyhal pre vedľajšie účinky nového lieku alebo účinnosť len rovnakú ako PPI. Ako prvý z tejto skupiny bol vyvinutý revaprazan v Južnej Kórey, krátko nato vonoprazan, ktorý sa vyrába v Japonsku od roku 2014⁵.

V súčasnosti je vonoprazan využívaný hlavne v Japonsku v liečbe ARDs a na eradikáciu *H. pylori*. V Európskej únii nie je žiadny z PCAB registrovaný a nie je ani predmetom klinických skúšaní. Napriek tomu sú z Japonska a ostatnej Ázie o PCAB k dispozícii kvalitné dáta, z viacerých metaanalýz aj z kvalitných prospektívnych, dvojito zaslepených štúdií, kontrolovaných placebom (Tab. 1).



Obr. 1 Chemická štruktúra a výrobcovia najznámejších PCAB (voľne podľa⁵)

PCAB majú okrem výborných účinkov na ARDs aj veľký potenciál na zvýšenie účinnosti v liečbe infekcie *H. pylori*. Toto je jeden z hlavných dôvodov, pre ktorý ich tu spomíname.

Metaanalýza 14 skúšaní zahrňujúca viac ako 14 636 pacientov preukázala, že celkové eradikačné hladiny u režimov s vonoprazanom boli vyššie ako u tých s PPI v 1. línii liečby. Podskupiny tejto analýzy ďalej preukázali superioritu vonoprazanu u pacientov klaritromycín rezistentných (81.5% vs 40.9%, $P < 0.00001$) tak aj klaritromycín senzitivných (94.9% vs 89.6%, $P = 0.006$)^{4,6}. Rozdiely boli štatisticky významné (viď aj Tab. 1).

Autor	Krajina	N	Dizajn	Liečba	Eradi- kácia Vono- prazan (%)	Eradi- kácia PPI (%)	Eradi- kácia Vono- prazan (%) II.línia
Ozaki et al. ¹⁴	Japan	1709	Pros- p- e- c- t- i- v- e	Vono with AMO, CLA	90.8	77.5 esome- prazole 68.4 rabe- prazole	–
Sue et al.	Japan	147	Pros- p- e- c- t- i- v- e	Vono with AMO, CLA	88.9	86.7	–
Dong et al.	Japan	14 636	Meta- anal- y- s- i- s		89	74.2	89.3
Tanabe et al.	Japan	799	Retros- p- e- c- t- i- v- e	Vono with AMO, CLA	94.4		97.1
Jung et al.	Korea	10 644	Meta- anal- y- s- i- s		87.9	72.8	
Ribaldon e et al.	Italy	66	Pros- p- e- c- t- i- v- e	Vono with AMO, MET		69.2	
Dacoll et al.	Uru- guay	41	Pros- p- e- c- t- i- v- e	Vono with AMO, MET		89.5	

Tab.1 Eradikácia *Hp* s vonoprazanom a s PPI – upravené p. O'Morain⁴ (Vono-
vonoprazan; AMO-amoxycilin; MET-metronidazol)

2. Bizmut - renesancia liečby bizmutom

Bizmut patrí medzi ťažké kovy. Účinky trojmocných solí bizmutu v liečbe bolestí brucha, hnačky a peptického vredu sú v Európe známe od 18. storočia^{15,16}. Pre antibakteriálne účinky bol bizmut používaný v liečbe cestovateľskej hnačky a syfilisu^{17,18}. Bizmut subsalicylát (Pepto-Bismol, Norwich-Eaton) a koloidný bizmut subcitrát (ako je dnes De-Nol), boli v 19. storočí veľmi obľúbené a rozšírené. V 80. rokoch s nástupom nových antiulceróznych preparátov (H₂ antagonistí, sukralfát, syntetické prostaglandíny a následne PPI) a epidemickej neurotoxicity bizmutu vo Francúzku (bizmut subgalát a subnitrát), bola liečba bizmutom v mnohých krajinách ukončená¹⁷.

V priebehu 30 ročnej skúsenosti s eradikačnou liečbou *H. pylori* v čase klesá účinnosť liečby a narastá rezistencia na antibiotiká 1. aj 2. línie²².²³ Európska odborná spoločnosť odporúča štvorkombinačnú terapiu s bizmutom ako terapiu 1. línie v prípade vysokej duálnej rezistencie (rezistencia na klaritromycin aj metronidazol > 15%), v prípade nízkej duálnej rezistencie (rezistencia na klaritromycin aj metronidazol < 15%) ako alternatívu štvorkombinačnej liečby bez bizmutu (amoxicilin, metronidazol, klaritromycin, PPI). V prípade nízkej rezistencie na klaritromycin (< 15%) ako alternatívu trojkombinácie (amoxicilin, klaritromycin alebo metronidazol, PPI). Pacientov v minulosti liečených klaritromycinom alebo metronidazolom možno pokladať za vysoko rizikových z duálnej rezistencie a v prípade absencie mikrobiologického vyšetrenia možno liečiť štvorkombináciou s bizmutom²⁴. Nežiaducim účinkom liečby je čierne sfarbenie stolice resp. jazyka (v závislosti na liekovej forme) v dôsledku pôsobenia nevstrebateľného sulfidu bizmutu, ktorý vzniká reakciou solí bizmutu v hrubom čreve so sírovodíkom. V tráviacej trubici sa vstrebáva približne 0,2% podaného lieku, akumulovaný bizmut sa vylučuje pozvoľne obličkami v množstve 2,6 % denne, obavy z neurotoxicity v priebehu odporúčanej doby liečby nie sú opodstatnené^{20,21}. Bizmut subsalicilát má protizápalové a baktericídne účinky, pôsobí ako slabé antacidum. Mechanizmus baktericídneho účinku dodnes nie je úplne objasnený ale na liečbu s bizmutom nevzniká rezistencia. Novší výskum poukazuje vplyv na transkripciu génov asociovaných s príjmom železa (HpFur – *ferric uptake regulator*), ktoré sa uplatňujú pri bakteriálnej kolonizácii žalúdočnej sliznice, inaktiviáciou základného DNA regulátora *H. pylori* NikR^{27,28}. V Slovenskej republike je liek aktuálne dostupný iba vo forme individuálne pripravovaného liečiva magistraliter:

Recept na 14 dní:

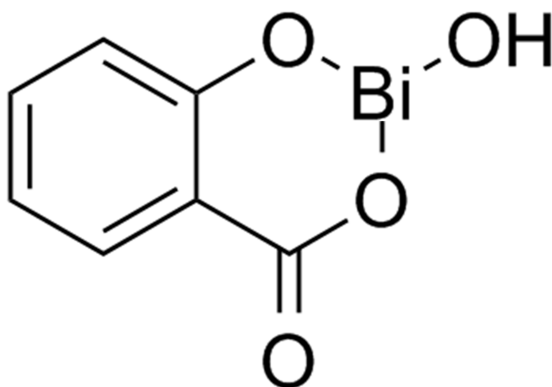
Bizmuti subcitrat/subsalicylati 120mg

Sachari lacti q.s.

M.f.pulvis

D.t.d: N^o LVI (quingenta sex)

DS: 4x1



Obr. 2: bizmut subsalicylát

Bizmutová soľ podľa inej predstavy má priamy baktericídny efekt na *H. pylori* niekoľkými cestami: tvorbou komplexov v bakteriálnej stene, a v periplazmatickom priestore, ale aj adhérenciou baktérie ku gastrickej mukóze. Bizmut tiež pôsobí hojivo na vredy zvýšením protektívnych slizničných faktorov ako sú prostaglandín, epidermálny „growth factor“ a sekrécia bikarbonátov^{4,8}.

3. Aktuálne výsledky kultivácie a citlivosti baktérie *H. pylori*.

(Maastricht V. Pracovná skupina 3: LIEČBA: Tvrdenie 1: H. pylori rezistencia ku antibiotikám je zvýšená v mnohých častiach sveta. Hladina dôkazu: stredná. Stupeň odporúčania: silný.)¹

Toto tvrdenie je v pôvodnom texte odporúčaní z roku 2015 a vzťahuje sa tiež ku Tab. 2, ktorá je pre porovnanie doplnená o prehľad údajov zo Slovenska. Výnimkou je stípec pre levofloxacín, kde sú v slovenskom okienku údaje platné pre ciprofloxacín. Z tabuľky 2 vidíme, že rezistencia u nás je porovnateľná zo zahraničím.

Autori	Štát	Dizajn	Počet citlivosti	AM O	Am o-Kla	CLA	AZI	Levo	TET Dox	ME T
Miehke a kol	Germany	Pro spekt	322			17,8 (%)		12,3 (%)		
Ruiter a kol	Nederla nd	Retro spekt	707			18,1 (%)				23,2 (%)
Fiorini a kol	Italy	Pro spekt	1424			35,6 (%)		29,7 (%)		45,3 (%)
Wu a kol	Taiwan	Pro spekt	162			12,3 (%)				27,2 (%)
Georgopoulos	Greece	Pro spekt	155			25,9 (%)				31,1 (%)
Maciasgarcia	Spain	Pro spekt	217			22,4 (%)		38,7 (%)		27 (%)
Bilgieliera kol	Austria	Pro spekt	514			17-19%		10-12%		
Kuo a kol	Azia-Pac	Revue		3%		17%		18%	4%	44%
Hu a kol	China	Revue		3,1 (%)		28,9 (%)		28%	3,9 %	63,8 (%)
Bungania a PSHPa	Slovakia	Revue	1862	7,4 (%)	0,7 (%)	23,8 (%)	24,2 (%)	8,6 (%)	1,2 (%)	51,1 (%)

Tab. 2 Primárna rezistencia *Helicobacter pylori* podľa antibiotík a krajín (voľne p. EHPSG 2019)

Prehľad citlivosti a rezistencie na *H. pylori* - Slovensko

Situáciu je možné zhrnúť tak, že úspešnosť eradikácie *Hp* klesá, kým rezistencia *Hp* na antibiotiká stúpa. Rezistenciu na Slovensku ukazuje prehľad K+C z jednotlivých regiónov Slovenska.

Západné Slovensko

Bratislava: na základe výsledkov bratislavských autorov Jozef Tóth, v období roka 2018 bolo vyšetrených celkom 258 bioptických vzoriek, u ktorých sa vykonalo vyšetrenie mikroskopicky, ureázovým testom a kultivačne na selektívnom médiu.

Metodika:

Z celkového počtu 258 vzoriek bol kultivačný záchyt kmeňa *Helicobacter pylori* v 62 vzorkách (24 %).

Stanovenie citlivosti na ATB sa vykonávalo pomocou E-testov (ide o kultivačné stanovenie MIC testovaných ATB).

Výsledky:

Testovanie na ATB bolo úspešné v 48 vzorkách z celkového počtu 62 kultivačných záchytov. Pre nízku vitalitu kmeňov sa u 14 vyšetovaných pacientov nepodarilo stanoviť citlivosť na ATB.

Tri testované kmene (9 %) boli rezistentné na amoxicilín, 2 kmene (4,4 %) boli rezistentné na tetracyklín, 36 kmeňov (78,3 %) bolo rezistentných na klaritromycínu, 36 (76,6 %) bolo rezistentných na metronidazol, 11 kmeňov zo 48 (23,3 %) bolo rezistentných na levofloxacin a 1 kmeň (2,2 %) bol rezistentný na rifampicin (viď aj tab. 3).

Rozdielny počet testovaných ATB pri jednotlivých vzorkách je spôsobený nedostatočnou vitalitou kmeňov a nemožnosťou opakovať E-test, pretože ďalšia pasáž kolónií bola neúspešná.

Stav citlivosti z našich údajov môže byť čiastočne skreslený tým, že tieto údaje sa netýkajú pacientov naivných ale predošlou eradikačnou liečbou jedenkrát alebo viackrát exponovaných.

rok	Počet citlivosti	AMO	KLA	LEVO	TET	MTZ	RIF
2018	48	7,9 %	78,3 %	23,3 %	4,7 %	76,6 %	2,2 %

Tab. 3. Rezistencia *H. pylori* na antibiotiká v regióne Bratislava v roku 2018 (Jozef Tóth, 2018)

Piešťany¹²: autori z Trnavskej univerzity vyšetrili v rokoch 2015 - 2018 bioptické vzorky z dvoch ambulantných pracovísk z Piešťan. Na 180 kmeňoch stanovovali citlivosť na antibiotiká (amoxicillin, klaritromycín, metronidazol, tetracyclín a od apríla 2016 aj na levofloxacin.

Metodika: Použili tzv. E-Test, (Biomérieux) na Mueller–Hintonovom agare s 10 % konskou krvou a 20 mg/L b-NAD a rezistencia bola definovaná podľa EUCAST klinických „break point´s criteria“ (EUCAST, v. 8.1).

Výsledky:

4 kmene (2,2 %) boli rezistentné na amoxicilín, 4 kmene (2,2 %) boli rezistentné na tetracyclín, 64 kmeňov (35,5 %) bolo rezistentných na klaritromycín a 39,1 % malo zníženú MIC z 0,5 na 4,0 mg/l a rezistencia vzrástla z 31 % na 41,57 % v sledovanej perióde. 45 (25 %) bolo rezistentných na metronidazol a 33 kmeňov zo 140 (23,6 %) bolo rezistentných na levofloxacin. (viď aj tab. 4)

rok	Počet citlivosti	AMO	KLA	LEVO	TET	MTZ
2016			31			
2017						
2018	180 /140	2,2 %	41,6 %	23,6 %	2,2 %	25 %

Tab. 4. Rezistencia H. pylori na antibiotiká v regióne Piešťany, v rokoch 2015 - 18, voľne podľa ¹²

Stredné Slovensko

Martin: podľa Hyrdela¹³ z NZZ Gastro-Med, s.r.o a Interná klinika gastroenterologická UNM v Martine je rezistencia na ciprofloxacín, klaritromycín a metronidazol v tomto regióne stredného Slovenska vysoko na Európskym priemerom. (Tab.4)

Metodika: Laboratórna metodika nie je udaná. Údaje sú z vyšetrení 555 gastroscopii v roku 2008 a 529 z gastroscopii v rokoch 2017 a 2018.

V 2017, v 2008 bolo pozitívnych na Hp 187 (33,6 %) pacientov a v roku 2017 bolo pozitívnych 119.

Výsledky:

Efektivita 1. eradikačnej línie je udaná na úrovni 73,2 – 76 %¹³. Hodnoty rezistencie uvádza aj Tab. 5.

rok	Počet citlivosti	AMO	KLA	CIP	TET	MTZ
2008	172	-	35 %	30 %	-	46 %
2017		-	50 %	46 %	-	64 %
2018	-	-	-	-	-	-

Tab. 5 Rezistencia H. pylori na antibiotiká v regióne Martin, v rokoch 2015-18, upravené podľa¹³.

Východné Slovensko

Košice a Prešov. V tabuľke 6. sú priemerné výsledky sledovania vývoja rezistencie H. pylori za ostatných 13 rokov. O toto sa opierajú navrhované liečebné schémy uvedené vo 4. časti aktualít. Keďže sú už dostupné aj údaje z viacerých regiónov a určite ich pribudne, je potrebné tieto schémy podľa lokálnych dát modifikovať. Ako príklad použijem celé Slovensko, kde by sa klaritromycín a metronidazol „naslepo“ nemali vôbec ordinovať. Ostali by použiteľné len proti pozitívnemu vyšetreniu na K+C.

rok	Počet citlivosti	AMO	Amo-Kla	CLA	AZI	CIP Oflo	TET Dox	MET
2005	164	0		2,4		0	0,6	40,9
2006	208	0		3,4		0	0	80,8
2007	179	0,6		8,4		0	1,1	54,8
2008	240	0		18,8		0	0,4	36,7
2009	283	1,7		27,9		7,4	2,1	64,6

2010	216	2,3		29,2		15,3	0,5	61
2011	313	0,63		32,3		21	1,3	68,4
2012	136	1,5		36		19,9	0	64
2016	87	24,4	0	28	45	14	0	39,2
2017	22	41	5	50	55	15	0	0
2018	14	28	28	28	14	42	0	42
Spo- lu	1862	7,4	0.7	23,8	24,2	8,6	1,2	51,1

Tab 6.: Prehľad rezistencie Hp na vybrané antibiotiká v krajoch Košice a Prešov v rokoch 2005-2018 (Bunganič I., Pracovná skupina pre H. pylori, 2018)

Prešov: Sú to prvé výsledky z pracoviska MUDr. Jána Krajňáka, Poliklinika Reimanus a NZZ Prešov, ktoré mapujú situáciu na pomerne samostatných sídliskách Sekčov a Šváby, kde žije cca 35 tisíc obyvateľov. Zachytených kmeňov nie je veľa, ale do budúcnosti budú dobrým porovnaním pre súbor zahrnujúci celé Východné Slovensko.

Rok 2018	Počet citlivosti	AMO	Amo-Kla	CLA	AZI	CIP Oflo	TET Dox	MET
spolu	11	81,9	9,1	54,5	54,5	0-9,1	0	0

Tab. 7.: Vývoj rezistencie Hp v % na vybrané antibiotiká v regióne Prešov - Sekčov v roku 2018 (J. Krajňák, GIT ambulancia, Poliklinika ProCare, Sekčov, Prešov, 2018)

Súhrn:

Ak zhrnieme dáta od jednotlivých autorov na Slovensku, dostaneme prvý prehľad citlivosti Hp. Je pravda, že na jednotlivých pracoviskách sa netestujú úplne totožné antibiotiká, a všetko sú to len retrospektívne súbory. Napriek tomu možno zhrnúť, že používanie štandardnej trojkombinácie (PPI + klaritromycín + metronidazol) ako liečby voľby, nemožno na Slovensku obhájiť. (Tab. 8) Nižšie uvádzame návrhy liečby, už s prihliadnutím na tieto výsledky.

Autori	Región	Di-zajn	Po-čet Citli-vosti	A M O	Amo Kla	CLA	AZI	Levo	TET Dox	MET	RIF
Toth	BA Ružinov	Retro spekt	48	7,9		78,3		23,3	4,7	76,6	2,2
Hajková	Piešťany	Retro spekt	180	2,2		41,6		23,6	2,2	25	
Hyrdel	Martin	Retro spekt	172			50,0		46		64	
Krajňák	Prešov Sekčov	Retro spekt	11	81,9	9,1	54,5	54,5	9,1	0,0	0,0	
Bunganič	Prešov Košice	Revue	1862	7,4 (%)	0,7 (%)	23,8 (%)	24,2 (%)	8,6 (%)	1,2 (%)	51,1 (%)	

Tab. 8.: Vývoj rezistencie Hp v % na vybrané antibiotiká v regiónoch Slovenska v roku 2018.

Najčastejšie chyby v indikácii eradikačnej liečby H. pylori.

Definícia: Eradikačná liečba Hp po zachytení pozitívneho výsledku antigénu Hp v stolici alebo pozitívneho dychového testu na Hp bez ďalšieho vyšetrenia.

Dotknutá skupina – praktický lekár pre deti alebo dospelých, pacient, iný špecialista - chirurg, internista, imunológ, hematológ, dermatovenerológ a pod.

Hodnotenie: dáta na takýto postup neexistujú¹.

Diskusia: jedná sa o častú chybu s mnohými variáciami, pri ktorej ordinujúci lekár lieči laboratórny test, nie ochorenie pacienta. Liečbu na želanie pacienta považujeme za liečbu „of label“. S tým súvisia aj mnohé dôvody liečby vynútené zo strany pacientov, ktorí si dajú vyšetriť Hp z krvi alebo použijú komerčný test na Hp predávaný v lekárňach.

Definícia: Eradikačná liečba Hp pre diagnózu mimo okruh odporúčaných štandardných diagnóz.

Dotknutá skupina – gastroenterológ, praktický lekár na základe vyšetrenia špecialistu.

Hodnotenie: dáta na takýto postup neexistujú¹.

Diskusia: pretrváva povedomie potreby eradikačnej liečby pri diagnózach ako funkčná dyspepsia, urtika, histologicky verifikovaná chronická gastritída a podobne. Každá existujúca aj nová choroba, ktorá by mohla mať súvis s infekciou H. pylori, je predmetom záujmu - štúdia príslušnej skupiny expertov. Dôkaz alebo vyvrátenie príčinného vzťahu baktérie a ochorenia prechádza prísnyimi hodnotiacimi kritériami na podklade EBM (*evidence base medicine – medicína založená na dôkazoch*). Výsledkom tohto procesu sú potom európske aj slovenské odporúčania liečby. Hlásime sa ku princípom *správnej medicínskej praxe* a mali by sme tieto odporúčania dodržiavať.

Definícia: Opakovaná eradikačná liečba Hp, po zlyhaní 1. línie liečby.

Dotknutá skupina – gastroenterológ, praktický lekár

Hodnotenie: dáta na takýto postup majú nízku mieru EBM a slabý stupeň odporúčania¹.

Diskusia: vychádzame z reality vysokej rezistencie na antibiotiká 1. línie na Slovensku (Tab. 8), a preto je potrebné po prvom neúspechu vyšetrenie biopsie žalúdka na K+C. Zdá sa, že na Slovensku je dostatok pracovísk, kde sa kultivácia a citlivosť vyšetruje.

4. Odporúčané liečebné schémy 2019

„*Triple therapy*“ - trojkombinácia PPI a dvoch antibiotík je stále najpoužívanjšou liečbou v eradikácii Hp⁴ hlavne v oblastiach s nízkou rezistenciou na klarytromycín. Táto liečba má najlepší výsledok, ak sa podáva aspoň 10 dní, spolu s vysokou dávkou blokátorov kyseliny.

„*Quadruple therapy*“ - štvorkombinačná liečba, je čoraz častejšia v oblastiach so zvýšenou rezistenciou na trojkombinačnú liečbu, či použijeme blokátory kyseliny a tri antibiotiká alebo dve antibiotiká a bizmut, dosahujú sa excelentné eradikačné hladiny, hoci sa zvýšia aj nežiaduce účinky⁴.

„*Sequential therapy*“ - sekvenčná liečba, nie je už ako štandardná liečba odporúčaná⁴. V ostatných rokoch sa značne zvýšil počet štúdií založených na testovaní antimikrobiálnej citlivosti a následnej cieľenej eradikačnej liečbe, čo môže pozitívne vplyvať na budúcnosť liečby Hp a prevenciu nadmerného užívania antibiotík⁴.

„*Hybridná liečba*“ – sa do Európy šíri z Ázie a nie je ešte odporúčaná ako štandardná liečba.

Navrhovaná trojkomboliečba voľby pre 2019

*ESO 2x80mg+ Dox 2x100mg+
AMI+k.klavulanová 2x1g 14 dní +*

probiotiká 14 dní

Tab. 9 Trojkombinačná liečba podľa K+C

Navrhovaná BQT liečba pre 2019

4- kombináciou (BQT) voľby pre „rezistentných“
pacientov pre rok 2019:

*ESO 2x80mg+ Dox 2x100mg+ AMI klavulanát 2x1g+
Bi 2x240mg 14 dní*

+ probiotiká 14 dní

Tab. 10 Štvorkombinačná liečba podľa K+C

Navrhovaná hybridná liečba voľby pre 2019

*Eso 2x80mg + AMI klavulanát 2x1g 7 dní + po
siedmich dňoch pridať*

+Dox 2x1g + Bi 2x240mg a spolu do 14 dní

+ probiotiká 14 dní

Tab. 11 Hybridná liečba podľa K+C

3 kombo liečba s PCAB 2019

PCAB(POTASIUM COMPETITIVE ACID BLOKER):

*Vonoprazan fumarát 2x20mg +CLA 2x250mg+ AMC
2x750mg 14 dní = 92%?*

+ probiotiká 14 dní

Tab. 12 Trojkombinačná liečba podľa K+C s využitím PCAB

Literatúra:

1. Malfertheiner P, et al. Gut 2016;0:1–25. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288
2. Liou MT and all, Systematic review with meta-analysis: vonoprazan, a potent acid blocker, is superior to proton-pump inhibitors for eradication of klaritromycin-resistant strains of *Helicobacter pylori*. PMID:29873436 DOI: 10.1111/hel.12495
3. Gatta L, Vakil N, Vaira D, et al. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. BMJ 2013;347:f4587.
4. O'Morain NR and all. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2018. <https://doi.org/10.1111/hel.12519>
5. Nobuhiro I. and all. Potassium-competitive acid blockers: Advanced therapeutic option for acid-related diseases. Pharmacology & Therapeutics Volume 168, December 2016, Pages 12-22. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.08.001>
6. Dong SQ, Singh TP, Wei X, Yao H, Wang HL. Review: A Japanese population-based meta-analysis of vonoprazan versus PPI for *Helicobacter pylori* eradication therapy: is superiority an illusion? *Helicobacter*. 2017;**22**:e12438.
7. Malfertheiner P. Diagnostic methods for *H. pylori* infection: choices, opportunities and pitfalls. United European Gastroenterol J 2015;3:429–31.
8. Alkim H, Koksall AR, Boga S, Sen I, Alkim C. Role of bismuth in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Ther*. 2017;**24**:e751-e757.
9. Wenzhen Y, Yumin L, Quanlin G, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med* 2010;49:1103–9.
10. Hai-Ning Chen, Zhu Wang, Xiao Li Gastric Cancer (2016) 19:166–175 DOI 10.1007/s10120-015-0462-7
11. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2013;381:205.

12. Hajková K. and all. MIC distribution of resistant *Helicobacter pylori* on the years – 2015-18 in Slovakia. Poster- 29thECCMID, Amsterdam 2019.
13. Hyrdel P. Nové trendy a odporúčania pre eradikáciu *Helicobacter pylori*. In: Mafra Slovakia 2019. Výber z prednášok Gastroforum 2019, 23.-25. 1.2019 Štrbské Pleso. Str. 17-19.
14. Ozaki H, Harada S, Takeuchi T, et al. vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, should be used for the *Helicobacter pylori* eradication therapy as first choice: a large sample study of vonoprazan in real world compared with our randomized control trial using second-generation proton pump inhibitors for *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Digestion*. 2018;**97**:212-218.
15. Chambers TK. Lectures on the management of the digestion disease. Lecture 5 on diarrhea. *Lancet* 1857; 2:185-187
16. Eberle J. A treatise of the Materia Medica and Therapeutics. 4th. Philadelphia: Crigg & Elliot; 1834
17. Salvador JA, Figueiredo SA, Pinto RM, Silvestre SM. Bismuth compounds in medical chemistry. *Future Med Chem*. 2012; 4: 1495-1523
18. DuPont HL. Bismuth subsalicylate in the treatment and prevention of diarrheal disease. *Drug Intell Clin Pharm*. 1987; 21: 687-693.
19. Martin DF, Hollanders D, May SJ, Ravenscroft MM, Tweedle DE, Miller JP. Difference in relapse rates of duodenal ulcer after healing with cimetidine or tripotassium dicitrato bismuthate. *Lancet*. 1981; 1:7–10.
20. Kang JY, Piper DW. Cimetidine and colloidal bismuth in treatment of chronic duodenal ulcer. Comparison of initial healing and recurrence after healing. *Digestion*. 1982; 23:73–79. [PubMed: 7047268]
21. Bianchi PG, Lazzaroni M, Petrillo M, De NC. Relapse rates in duodenal ulcer patients formerly treated with bismuth subcitrate or maintained with cimetidine. *Lancet*. 1984; 2:698.
22. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. *Gastroenterology* 2018; 155:1372-1382.

23. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43:514-533.
24. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA on behalf of the European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel, et al Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report *Gut* 2017;66:6-30.
25. Wagstaff AJ, Benfield P, Monk JP. Colloidal bismuth subcitrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties, and its therapeutic use in peptic ulcer disease. *Drugs* 1988;36:132-157
26. Lee SP. Studies on the absorption and excretion of tripotassium dicitrato-bismuthate in man. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1981;34:359-364
27. He X, Liao X, Li H, Xia W, Sun H. Bismuth-Induced Inactivation of Ferric Uptake Regulator from *Helicobacter pylori*. *Inorg Chem*. 2017 Dec 18;56(24):15041-15048
28. Guo Y, Guan C, Wan H, Zhang Z, Li H, Sun H, Xia W. Inactivation of NikR from *Helicobacter pylori* by a bismuth drug. *J Inorg Biochem*. 2019 Apr 8;196:110685.

Zoznam použitých skratiek:

AMO	Amoxycilín
BQT	Bizmut 4 kombo liečba
MET	Metronidazol
CLA	Clarithromycin
DOX	Doxycyclín
TET	Tetracyklin
CIP	Ciprofloxacín
RIF	Rifabutín
FUR	Furazolidon
Bi	Bizmut
RBC	Ranitidínbizmutcitrát
PPI	Blokátory protónovej pumpy
PCAB	Blokátory kálie
K+C	kultivácia a citlivosť

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Ivan Bunganič
Pracovisko gastroenterológie a hepatológie, Gastro I. s.r.o.
Puškinova 18, Prešov, 080 01
e-mail: bunganic@gmail.com