

Páneurópai regiszter: a *Helicobacter pylori*-fertőzés kezelése

Ferencvárosi adatok, 2013–2019

Buzás György Miklós dr.¹ ■ Olga P. Nyssen dr.² ■ Francis Mégraud dr.³
Colm O'Morain dr.⁴ ■ Javier P. Gisbert dr.²

¹Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató Kft., Gasztroenterológia, Budapest

²Gastroenterology Unit, Hospital Universitario de la Princesa (IIS-IP), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spanyolország

³Laboratoire de Bactériologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, Franciaország

⁴Department of Clinical Medicine, Trinity College Dublin, Dublin, Írország

Bevezetés: A páneurópai *H. pylori*-regisztert 2013-ban dolgozták ki az európai eradikációs kezelések monitorozására. **Célkitűzés:** Az eradikációs kezelések hatásosságának kiértékelése járóbeteg-szakrendelésen.

Módszer: 2013 és 2019 között 247 beteget regisztráltunk egy prospektív, nem intervencionális tanulmányba. A fertőzést endoszkópos, szövettani, ureázgyorsteszt és ¹³C-urea-kilégzési vizsgálattal igazoltuk. A betegek első kezelés-ként 7 napos hármas (PPI + amoxicillin + klaritromicin vagy tinidazol), módosított szekvenciális (10 nap amoxicillin 5 napig + tinidazol + levofloxacin 5 napig), 10 napos egyidejű négyes (PPI + amoxicillin + tetraciklin vagy doxiciklin + metronidazol vagy tinidazol) vagy bizmutalapú négyes kezelést kaptak. Második és harmadik kezelésként bizmut-vagy nem bizmutalapú négyes kezelést adtunk.

Eredmények: Az eradikációs arányok protokoll szerint az alábbiak: 82,7% (95%-os megbízhatósági tartomány: 68,1–97,4) (hármas kezelés), 85,2% (75,4–93,9) (szekvenciális kezelés), 95,1% (89,6–100,0) (egyidejű négyes séma), 82,8% (69,7–95,9) (bizmutalapú kezelés). A második kezelés 70,0%-os (52,6–87,4), a harmadik 54,5%-os (19,4–86,6) eredményt ért el.

Következtetés: Az első kezelésben az egyidejű négyes séma eredménye szignifikánsan jobb, mint a hármas kezelése, és nem szignifikánsan jobb, mint a szekvenciális és a bizmutalapú kezelést. A második és a harmadik kezelés eredménye szuboptimális.

Orv Hetil. 2019; 160(47): 1856–1863.

Kulcsszavak: eradikáció, kezelés, *Helicobacter pylori*-regiszter

Pan-European Registry on *Helicobacter pylori* management

Results from Ferencváros, Budapest, 2013–2019

Introduction: The Pan-European Registry on *Helicobacter pylori* management was conceived in 2013 to monitor eradication practices in Europe for 10 years.

Aim: To assess the efficacy of different eradication regimens in a single outpatient clinic of gastroenterology.

Method: Between 2013 and 2019, 247 patients were registered in a prospective non-interventional study. The infection was diagnosed either by endoscopy, histology, rapid urease test or ¹³C-urea breath test. As first-line treatment, the patients received either a 7-day triple regimen (any of PPI + amoxicillin + clarithromycin or tinidazole), 10-day modified sequential treatment (PPI + amoxicillin for 5 days + tinidazole and levofloxacin for 5 days), 10-day quadruple concomitant treatment (PPI + amoxicillin + tetracycline or doxycycline + metronidazole or tinidazole) or bismuth-based quadruple treatment. Bismuth or non-bismuth based quadruple or alternative regimens were given as second- or third-line treatment.

Results: The eradication rates on per protocol basis were: 82.7% (95% confidence interval: 68.1–97.4) (first-line regimens), 85.2% (75.4–94.9) (sequential treatment), 95.1% (89.6–100) (concomitant treatment) and 82.6% (69.7–95.9) (bismuth-based quadruple regimen). Second-line regimens achieved 65.2% (48.2–83.0) and third-line therapy 54.5% (19.4–86.6), respectively.

Conclusion: The first-line concomitant regimen was superior to triple and not significantly better than the sequential or bismuth-based treatment. Second- and third-line regimens achieved largely suboptimal results.

Keywords: eradication, treatment, *Helicobacter pylori* registry

Buzás GyM, Nyssen OP, Mégraud F, O'Morain C, Gisbert JP. [Pan-European Registry on *Helicobacter pylori* management. Results from Ferencváros, Budapest, 2013–2019]. Orv Hetil. 2019; 160(47): 1856–1863.

(Beérkezett: 2019. június 14.; elfogadva: 2019. július 2.)

Rövidítések

ANOVA = (analysis of variance) varianciaanalízis; EHSZ = (European Helicobacter Study Group) Európai Helicobacter Tanulmányok Munkacsoport; ESPGHAN = (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) Európai Gyermekgasztroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozástudományi Társaság; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*; ITT = (intention to treat) kezelési szándék; MGT = Magyar Gasztroenterológiai Társaság; MIC = (minimum inhibitory concentration) minimális gátlókoncentráció; MTA = Magyar Tudományos Akadémia; PP = (per protocol) protokoll szerinti; PPI = (proton pump inhibitor) protonpumpagátló; RKT = randomizált kontrollált tanulmány; TUKEB = Tudományos Kutatási és Etikai Bizottság; UBT = (urea breath test) ureakilégzési teszt; UEGW = (United European Gastroenterology Week) Egyesült Európai Gasztroenterológiai Hét

A diagnosztikai módszerekről és kezelésekről készült rendszeres adatgyűjtés regiszterek¹ formájában történik: ezek jól meghatározott szempontok szerint strukturált adatbázisok, amelyek segítségével ellenőrizhető a betegellátás és -kezelés minősége, eredményessége, a diagnosztikai módszerek pontossága, a szövődmények gyakorisága és súlyossága, lehetővé téve az eredmények hosszú távú monitorozását, kijelölve azon területeket, ahol változtatás, javítás, fejlesztés szükséges [1].

Magyarországon az első regiszterben a szívinfarktus-eseteket gyűjtötték össze 1971 és 2011 között [2]; a veszületett rendellenességek regiszterét 1976-tól [3], a Nemzeti Rákregisztert mai formájában 1999 óta vezetik (http://www.nemzeti_rakregiszter, 2019. 05. 08).

A PubMed adatbázisban a „registry and Hungary” keresőszavaknál 1964 és 2019 között 763 magyar és nemzetközi közlemény szerepel, ezek közül 140 az *Orvosi Hetilap*-ban jelent meg. A gasztroenterológiában az utóbbi években a colitis ulcerosa [4], a hepatitis [5], az endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia [6] és az akut pancreatitis [7] témakörében készítették hazai regisztereket.

¹ A regiszter latin eredetű szó, *regerere* = átírás, jelentés, illetve *registrum* = visszahozatal értelemmel. A latinból előbb a francia, majd a XIV. században az angol nyelvbe került. A magyar nyelvbe *regesztrum*, *regisztrum* vagy *regesztum* néven került, első említései 1527-ből, majd 1551-ből származnak. Jelentése: jegyzék, lajstrom, nyilvántartás. (A magyar nyelv történeti-etimológiai szótára, szerk. Benkő L., Akadémiai Kiadó, Budapest, 1976, 3. kötet; Erdélyi magyar szótörténeti tár, szerk. Szabó T. A., Akadémiai Kiadó, Budapest, 1996, 11. kötet.)

A páneurópai *Helicobacter pylori* regiszterről

A *H. pylori*-fertőzés eradikációs kezelése – a fertőzés széles körű elterjedése, a számtalan eradikációs séma, a meg-megújuló nemzetközi konszenzusok révén – önként kínálkozott regiszterek összeállítására. A baktérium felfedezése óta eltelt 37 évben erre egyetlen próbálkozás történt: 2001-ben az EHSZ és az ESPGHAN szervezésében 23, köztük hazai centrumban 597 beteget kezeltek: az összevont eradikációs arány 65,6% volt, 27 különböző kezelést adtak, de az adatgyűjtés 2007-ben abbamaradt [8].

Az EHSZ vezetősége 2013-ban döntött egy új, felnőtt betegekre vonatkozó regiszter összeállításáról, amelynek segítségével 10 évig követhetővé válik az eradikációs kezelések hatásossága és változása. Az első eredményeket 2014-ben közzétették [9]. Minden európai országból kiválasztottak egy helyi szervezőt, akinek a PubMed-en legalább 10 dolgozata szerepelt a *H. pylori* témakörében. Az első szerzőt érte a megtiszteltetés, hogy a hazai szervezéssel megbízták. Mint helyi szervező, további 10 munkatársat kértem fel az adatgyűjtésre, de a ferencvárosi szakrendelő mellett az adatgyűjtésben csak 2 centrum volt aktív: a győri Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Gasztroenterológiai Osztályáról 4, a szegedi I. Belgyógyászati Klinikáról 38 esetet regisztráltak; ezek adatai a jelen tanulmány számára nem voltak elérhetőek. Az EHSZ legutóbbi hírlevele szerint 2019 júniusáig 32 343 beteget regisztráltak, hazánk 327 esettel (1%) vesz részt (EHSZ Newsletter, 2019. 06. 13.): ez egyezik az összeurópai és a hazai lakosság arányával.

Módszer

Az adatgyűjtés az MTA TUKEB 40784/485/2013. számú engedélye alapján 2013 augusztusában kezdődött. 2013 és 2019 között 247 esetet regisztráltunk. A tanulmány megfelelt a helsinki nyilatkozat (1975; revízió: 2008) előírásainak. A demográfiai adatok az alábbiak: 247 eset, 146 nő, életkor: 54,1 ± 14,5 év, 101 férfi, életkor 51,9 ± 15,7 év. Az egységes kérdőívben rögzítésre került adatok: személyi kód, születési dátum, diagnózis, diagnosztikai módszerek, kezelési módszer, az eradikációs kezelés ellenőrzésének módszere és eredménye, a mellékhatások erőssége és időtartama. Sikertelen kezelés

után lehetőség volt új esetként az ismételt besorolására. Egy nőbeteg a harmadik, sikertelen kezelés után visszavonta bejegyzési nyilatkozatát, és kérte adatainak törölését: ez megtörtént, így maradt 246 eset (145 nő, 101 férfi).

Az eradikációs kezelés előtt a diagnózist endoszkópiával (Fujinon videogasztrószkóp, EG-250WR5, Fujifilm, Tokió, Japán), szövettani vizsgálattal (módosított Giemsa, hematoxilin-eozin festés, szükség esetén immunhisztológia) (Sejtdiagnosztika Kft., Budapest) és ureázgyors-tesztel (181 eset, 73,8%), illetve ^{13}C -UBT-tesztel (izotópszelektív infravörös spektrometria, Wagner Analysen Technik GmbH, Bréma, Németország) (61 eset, 32,8%) állapítottuk meg. Hat héttel az eradikációs kezelés után minden esetben kilégzési tesztet végeztünk: a mintavétel a ferencvárosi rendelőben, a mérés a Fővárosi Önkormányzat II. kerületi Szakrendelőjében történt, ahol az adott eradikációs kezelést nem ismerték. Értelemszerűen, diszpepsiás és fekélybetegekben az endoszkópia, extragastricus manifesztációkban a kilégzési teszt volt a választott módszer.

Az eseteket az első, második és harmadik vonalbeli kezelések szerint csoportosítottuk. A kezelések megválasztásában mindenki szabad kezet kapott.

Kétszáz beteg kapott első vonalbeli kezelést, ezeket az alábbi csoportokba soroltuk:

a) Hármass kezelés: PPI (omeprazol 2×20 mg, esomeprazol 2×40 mg, pantoprazol 2×40 mg, rabeprazol 2×20 mg) + amoxicillin 2×1000 mg + klaritromicin 2×500 mg vagy tinidazol 2×500 mg 7 napig (34 eset).

b) Módosított szekvenciális kezelés: 10 napig 2×1 PPI + az első 5 nap 2×1000 mg amoxicillin, a második 5 nap 2×500 mg tinidazol és 500 mg levofloxacin (60 eset).

c) Módosított egyidejű négyes kezelés: 10 napig 2×1 PPI, 2×1000 mg amoxicillin, 2×500 mg tetraciklin vagy 2×200 mg doxiciklin és 2×500 mg/ 3×400 mg metronidazol vagy 2×500 mg tinidazol (70 eset).

d) Bizmutalapú négyes kezelés: 10 napig 2×1 PPI, 2×1000 mg amoxicillin, 4×120 mg bizmut-szubcitrát, 2×500 vagy 3×400 mg metronidazol (36 eset).

Második vonalbeli kezelésben 32, harmadikban 11 beteg részesült, akik 10–14 napos bizmutalapú négyes vagy alternatív kezelést kaptak. Egy beteg 14 napos hibrid kezelést, egy beteg Pylorát (omeprazol + tetraciklin + metronidazol + bizmut-szubcitrát-kálium), 2 beteg penicillinallergia miatt amoxicillin helyett cefuroximot, egy beteg moxifloxacinot kapott: a kis esetszám miatt az egyes alcsoportokban statisztikai feldolgozás nem történt.

A kezelési sémákat a Maastricht IV/Firenze (2012) és Maastricht V/Firenze (2017) ajánlásait [10, 11], valamint a hazai gyógyszerpiaci körülményeket figyelembe véve állítottuk össze. Ez utóbbit befolyásolta, hogy a gyógyszerárakban bizmutkészítmény csak 2015-től került forgalomba, a tinidazol, egyes metronidazolkiszérések, az amoxicillin és a tetraciklin időszakosan hiányoztak. Antibiotikumválasztásunkat befolyásolta, hogy a

magyar eradikációs tanulmányok metaanalízise szerint a tinidazol 10%-kal hatásosabb volt a metronidazolnál, ezért amikor kapható volt, az első választandó nitroimidazolként használtuk [12]. 2004 és 2018 között több mint 6800 budapesti betegnél – ebben benne foglaltatik saját beteganyagunk is – fluoreszcens *in situ* hibridizációval a klaritromicin rezisztenciaaránya 18,3% volt (férfiakban 15,4%, nőkben 20,5%), emelkedő tendenciát mutatva (2013-ban 18,4%, 2016–18-ban 22% [13], ezért a kezdeti időszak után a makrolidok adását minden kezelési sémában kerültük. A *H. pylori* tenyésztését logisztikai okok miatt nem tudtuk megoldani.

Statisztika

A terápiás csoportok esetében kiszámítottuk az átlagos eradikációs arányt és a 95%-os megbízhatósági tartományt. Az eradikációs arányt kezelési szándék (ITT) és protokoll szerint (PP) számítottuk ki. A csoportok közötti szignifikanciát ANOVA-tesztel értékeltük ki, a $p < 0,05$ alatti eredményt tekintve szignifikánsnak. Az első vonalbeli kezeléseknél kiszámítottuk az egyes PPI-k egyéni eradikációs arányát és a szignifikanciát. Ugyanezeknél a betegeknél kiszámítottuk az antibiotikumok egyéni, illetve kombinált hatását. Az adatbázist független statisztikus dolgozta fel a Sigmastat for Windows, 3.5. verzió, 2006 (Systat Software Inc., San Jose, CA, Amerikai Egyesült Államok) programcsomag segítségével. A statisztika nagy mennyiségű adatot eredményezett, itt csak a legfontosabbakat közöljük.

Eredmények

A diagnózisok megoszlása az 1. táblázatban látható.

Az első, második és harmadik vonalbeli kezelések kezelési eredményei a 2. táblázatban olvashatók.

1. táblázat | Az esetek diagnosztikai megoszlása

Diagnózis	Esetszám	%
Nyombélfekély	104	42,1
Gyomorfekély	11	4,5
Gyomor- + nyombélfekély	1	0,4
<i>Helicobacter pylori</i> -pozitív dyspepsia	49	19,9
Krónikus gastritis	46	18,6
Anaemia	4	1,6
Refluxbetegség	11	4,5
Halitosis	1	0,4
Rosacea	4	2,0
Urticaria	12	4,9
Vashiány	2	0,8
Gyomorrákos beteg 1. fokú rokon	1	0,4
Összesen	246	100

2. táblázat | *A Helicobacter pylori* eradikációs kezeléseinek hatásossága

Kezelés	Esetszám	Időtartam (nap)	Kezelési szándék szerint (%; 95% KT)	Protokoll szerint (%; 95% KT)	p vs. hármass kezelés*	Mellékhatás
Hármass	34	7	70,5 (54,4–86,7)	82,7 (68,1–97,4)	–	35%
Szekvenciális	60	10	86,7 (65,6–87,6)	85,1 (75,4–94,9)	0,05	28,3%
Egyidejű négyes	70	10	84,3 (75,5–93,0)	95,1 (89,6–100)	0,03	50%
Bizmutalapú négyes	36	10	80,5 (66,9–94,2)	82,6 (69,7–95,9)	0,08	44,4%
Második kezelés	32	10–14	65,2 (48,2–83,0)	70,0 (52,6–87,4)	–	28,1%
Harmadik kezelés	10	10–14	60,0 (23,1–96,9)	75,0 (36,3–113,7)	–	36,4%

*A p értéke protokoll szerinti adatokból számolva.

KT = konfidencia- (megbízhatósági) tartomány

3. táblázat | A protonpumpagátlók hatásossága az első eradikációs kezelésben

Protonpumpagátló	Eset-szám	Kezelési szándék szerint (%; 95% KT)	Protokoll szerint (%; 95% KT)	p (vs. omeprazol) ITT/PP
Omeprazol	56	82,14 (71,8–92,5)	90,2 (81,7–98,6)	–
Ezomeprazol	41	75,6 (61,9–89,3)	83,8 (71,3–96,2)	0,22/0,19
Pantoprazol	57	84,2 (74,3–94,1)	87,8 (78,0–96,5)	0,30/0,41
Rabeprazol	44	75,0 (61,7–88,3)	89,2 (78,7–99,0)	0,19/0,44

ITT = kezelési szándék szerinti; PP = protokoll szerinti

4. táblázat | Az egyes antibiotikumok hatásossága az első eradikációs kezelésben

Antibiotikum	Eset-szám	Kezelési szándék szerint (%; 95% KT)	Protokoll szerint (%; 95% KT)	p-érték (PP alapon)
Amoxicillin	182	79,1 (73,1–85,0)	87,8 (82,7–92,8)	
Klaritromicin	34	79,4 (65,1–93,7)	93,1 (83,32–102,9)	0,16 vs. amoxicillin
Metronidazol	31	83,8 (70,2–97,6)	92,9 (82,7–103,3)	0,18 vs. amoxicillin
Tinidazol	117	81,2 (74,0–88,4)	89,6 (83,7–95,2)	0,28 vs. metronidazol
Tetraciklin	22	77,3 (58,2–95,3)	80,9 (62,6–99,3)	0,23 vs. amoxicillin
Doxiciklin	62	85,4 (76,4–94,5)	92,3 (86,1–99,8)	0,11 vs. tetraciklin, 0,03 vs. levofloxacin
Bizmut	36	80,5 (55,9–94,1)	82,8 (69,7–95,9)	0,24 vs. amoxicillin
Levofloxacin	77	72,7 (62,7–82,9)	82,3 (73,0–91,6)	0,15 vs. amoxicillin

KT = konfidencia- (megbízhatósági) tartomány; PP = protokoll szerinti

A PPI egyéni hatásosságát a 3. táblázatban, az első vonalbeli antibiotikumok hatásosságát a 4. táblázatban tüntetjük fel. Az egyes antibiotikumkombinációk eredményeit az 5. táblázat tartalmazza.

Megbeszélés

A *H. pylori* felfedezése után 37 évvel a fertőzés kezelése csak részben oldódott meg. Ez időszakban számos nemzetközi és nemzeti konszenzus született. Európában a maastrichti [10, 11], az Újvilágban a torontói és amerikai konszenzusok szerint kezelik a fertőzést [14, 15]. Az egyes konszenzusok között ellentmondások vannak a kezelés időtartamát és összetételét illetően, amelyeket nemrég próbáltak egyeztetni [16]. Nem tekinthetjük feladatunknak ezek részletes kiértékelését.

Az 1996. évi I. maastrichti konszenzusértekezleten az európai szakértők a PPI + amoxicillin + klaritromicin vagy metronidazol 7 napos kezelést javasolták, amellyel egy ideig sikerült 90% feletti eredményeket elérni [17]. Az emelkedő klaritromicinrezisztencia miatt az egyhetes hármass kezelése hatásossága 70–80% alá csökkent, ezért a IV–V. maastrichti konszenzusokon azt javasolták, hogy olyan területeken, ahol a rezisztenciaarány >20% (utóbb >15%), a makrolidok adása nem javasolt, illetve az antibiotikumrezisztencia meghatározása indokolt [10, 11].

Míg az 1993 és 2002 között végzett hazai tanulmányokban 42 munkacsoport 72 kezelési ágon 30-féle terápiát alkalmazott [12], az MGT 1996-ban alakult *Helicobacter pylori*-munkacsoportja elfogadta a maastrichti irányelveket, így az 1990-es évek végére az egyhetes hármass kezelések országszerte elterjedtek mind a háziorvosi, mind a szakorvosi ellátásban.

Bár a *Helicobacter pylori*-munkacsoport aktivitása az utóbbi években fokozatosan csökkent – olyannyira, hogy a 2019-es 60. évfordulóra összeállított évkönyvben már nincs is feltüntetve mint MGT-munkacsoport [18] –, az egymást követő maastrichti konszenzusok irányelveit a hazai irodalomban ismertették és elfogadták [19].

A háziorvosok – akiknél a kezelések többsége történik – adherenciája az irányelvekhez változó: a legújabb

5. táblázat | Egyes antibiotikumkombinációk hatásossága*

Kezelési módszer	Kombináció	Esetszám	Kezelési szándék szerint (%, 95% KT)	Protokoll szerint (%, 95% KT)
Hármas	PPI + amoxicillin + klaritromicin	18	76,6 (56,5–99,0)	87,5 (69,3–105)
Szekvenciális	PPI + amoxicillin + tinidazol + levofloxacin	58	77,6 (66,5–88,6)	86,5 (76,9–96,1)
Egyidejű négyes	PPI + amoxicillin + tinidazol + doxiciklin	32	84,4 (71,0–97,6)	96,4 (89,1–103,7)
	PPI + amoxicillin + metronidazol + doxiciklin	12	92,3 (75,5–109,0)	100
Bizmutalapú négyes	PPI + amoxicillin + tetraciklin + bizmut	12	75,0 (46,2–103,6)	81,8 (54,6–108,9)
	PPI + amoxicillin + doxiciklin + bizmut	10	72,7 (41,3–104,2)	72,7 (41,3–104,2)
	PPI + amoxicillin + metronidazol + bizmut	10	90 (67,3–112,5)	90 (67,3–112,5)

*Tíz esetben kevesebbet tartalmazó csoportoknál statisztikai feldolgozás nem történt.

KT = konfidencia- (megbízhatósági) tartomány; PPI = protonpumpagátló

hazai felmérés szerint a betegek 77,6%-ának adnak eradikációs kezelést, és csak 22,4%-ban irányítják szakorvoshoz a beteget. Első kezelésként az esetek 62,1%-ában a 7 napos PPI + amoxicillin + klaritromicint adják, bizmutalapú első kezelésben csak a betegek 3,7%-a részesült [20].

A regiszter adatai szerint az első vonalbeli hármaskézelések összevont eradikációs aránya Ferencvárosban ITT-alapon 70,5%, PP szerint 82,7% (3. táblázat). Az 1995 és 1999 között végzett 3 kontrollált tanulmányunkban a PPI + amoxicillin + klaritromicin vagy metronidazol kezelések összevont eradikációs aránya ITT szerint 70,6%, PP szerint 80,2% volt [21]: mivel ezek egyeznek a jelenlegi eredményekkel, a két időszak között eltelt két évtized alatt a hármaskombinációk hatásossága nem csökkent. Ezt alátámasztja, hogy az 1992 és 2002 közötti hazai tanulmányok metaanalízisében a hármaskézelések összevont eradikációs aránya 82,9% volt [12]. Ez ellentmond a klaritromicinrezisztencia változásának, amely területünkön 2007 és 2013 között 17,3% volt, de 2016–2018-ban már 22% [13]: ennek alapján a makrolidok használata kerülendő.

A szekvenciális kezelést olasz szerzők vezették be a 2000-es években [22]. A kezelés az anyaországban sikeresnek bizonyult, másutt kevésbé váltotta be a reményeket. Rendszeres áttekintésekben a szekvenciális kezelés jobbnak bizonyult a standard hármaskézelésénél [23], a 10 napos módosított, makrolid nélküli szekvenciális kezelés eradikációs aránya betegeinknél nem volt szignifikánsan jobb, mint a 7 napos hármaskézelésé (3. táblázat). 2016-os metaanalízisben a 10 napos nem, de a 14 napos szekvenciális kezelés jobb, mint az első vonalbeli 2 hetes hármaskézelés [24].

Az egyidejű négyes kezelést (PPI + 3 antibiotikum) német szerzők vezették be [25]. Eredendően 7 napos alacsony adagú séma volt. Tanulmányunkban a 10 napos módosított négyes kezelés az egyedüli módszer, amely elérte a konszenzusok és szakértők javasolt eradikációs arányt (PP-alapon >90% felett) (2. táblázat). Hazai tapasztalat ezzel a módszerrel nincs. 2018-as metaanalízis-

ben ez a kezelés jobbnak bizonyult a hármaskézeléseknél [26]. A 10 napos egyidejű négyes kezelés tehát az első választandó kezelésként javasolható: ez egyezik a konszenzusokban foglaltakkal, hiszen megfelel a „a helyileg elérhető legjobb kezelésnek” („best locally available regimen”), nem igényel tenyésztést. Eredményeink csak Budapestnek a Ferencvárost is magában foglaló belső területére vonatkoznak, és nem általánosíthatók az egész országra nézve, ehhez újabb tanulmányokra lenne szükség.

Hatásosságuk révén a bizmuttartalmú négyes kezelések használata jelentősen növekedett az utóbbi időben. Eredményünk szerint a 10 napos kezelés ITT-alapon jobb, de PP-alapon azonos hatású a 7 napos hármaskézelésével. Az utóbbi években hazai szakértői javaslatok születtek a bizmuttartalmú készítmények alkalmazására [27, 28], ennek ellenére használatuk csekély. Magisztrális bizmut-citrát + metronidazol + tetraciklin + PPI 7 napos adásával a fertőzés második vonalbeli kezelésében 593 betegben 90%-os, 10 napos kezeléssel 95,7%, kéthetessel pedig 100%-os eradikációt értek el, míg a standard hármaskombinációval csak 45%-ot [29]. Szombathelyi multicentrikus tanulmányban 14 napos emelt adagú PPI + 4 × 120 mg bizmut-dicitrát, 4 × 500 mg tetraciklin és 2 × 500 mg tinidazol adásával 93,6%-os arányt értek le, szemben a hagyományos hármaskézelés 74,3%-os értékével [30]: eredményeink ettől messze elmaradnak. Előfordulhat, hogy a magisztrális bizmut vagy a bizmut-dicitrát hatásosabb, mint az általunk használt bizmut-oxid-tartalmú készítmény, de összehasonlítás ezek között nincs.

A bizmutalapú négyes kezelést konszenzusok [11, 12, 14–16] és szakértők [31–33] javasolják mind első, mind második/harmadik vonalbeli kezelésként. A páneurópai regiszter adatai szerint a standard hármaskézeléshez adott bizmuttal 90% eradikáció érhető el [34]. Tekintettel a klaritromicinrezisztencia növekedésére és a hármaskézelések mérsékelt eredményességére, nemzetközi és hazai szakértők szerint a jövőben a bizmutalapú kezelé-

seknek az eddiginél szélesebb körű használata indokolt [30–34].

A PPI-k között nem észleltünk különbséget a hatásosságban, tehát eredményeink nem igazolják azt, hogy a második generációs PPI-k hatásosabbak, mint az első nemzedék tagjai (3. táblázat) [35, 36].

Az antibiotikumok első vonalbeli összehasonlításában az amoxicillin, a klaritromicin és a metronidazol egyenértékű, a doxiciklin egyenértékű a tetraciklinnel: ez egyezik egy metaanalízissel [37]; a metronidazol azonos értékű a tinidazollal: ez ellentmond előző eredményeinknek [12].

A második és harmadik eradikációban elért eredményeink gyengék: ennek oka lehet az antibiotikumrezisztencia, a rossz compliance vagy más, ismeretlen tényező; az esetszám azonban kicsi volt, statisztikai feldolgozásra nem alkalmas. 2004-ben nyombélfekélyben 7 napos pantoprazol + amoxicillin + klaritromicin második kezeléssel ITT/PP alapon 61,9/68,3%-os arányt, a harmadik vonalbeli pantoprazol + amoxicillin + tetraciklin + nitrofurantoin vagy bizmut-szubszalicilát kezeléssel 61,9/65%, illetve 55/70,6%-os eredményt értünk el, tehát az akkorihoz képest mostani eredményeink nem javultak [38]. Hálózati metaanalízisben a bizmutalapú 10–14 napos négyes kezelés hatásosabb volt, mint a kinolon alapú hármas vagy az egyidejű négyes kezelés [39]. Továbbra sem egyértelmű a tenyésztés szükségességének szerepe a második/harmadik kezelés előtt: egy tanulmányban fordított összefüggést találtak a klaritromicin és a metronidazol MIC-értéke és az eradikáció aránya között [40], de egy másik RKT szerint a bizmutalapú négyes kezelés hatásossága *H. pylori*-tenyésztéssel vagy a nélkül azonos [41]. Ott, ahol elérhető, a konszenzusok szerint el kell végezni a tenyésztést a célzott kezelés érdekében [10, 11, 14, 15, 31, 32]: esetünkben ez nem volt lehetséges.

Dolgozatunk előnye, hogy a különböző kezelések hatásosságát a való élet körülményei között vetette össze. Gyakorlatunkban a 7 napos hármas kezelések adása viszszaesetelt a 10 napos egyidejű négyes, illetve bizmutalapú kezelések javára. A munka hiányossága, hogy a tanulmány tervezése nyílt volt (ez a regiszter jellegéből adódik), az esetszámok egyenlőtlenek, a kezelések kiválasztása önként és nem előre tervezett módon történt, az egyes kezeléseket 6 év alatt, nem egyidejűleg végeztük, kontrollcsoportok nem voltak. A kezdeti tervekkel szemben a részvétel hiánya miatt multicentrikus felmérést nem sikerült végezni.

A regiszter összeurópai eredményeit tekintve, 2019-es adatok szerint első kezelésben 27 országban 21 487 beteg részesült. Hármas kezelést a betegek 45%-a kapott, az eradikációs arány 80% volt. A szekvenciális kezelések eredménye 83,2% volt. A 14 napos négyes és a 10 napos bizmutalapú négyes kezeléssel 93,7%-os eradikációt siker-

rült elérni. A klaritromicinrezisztencia aránya 24%, a metronidazolé 34%, a kettős rezisztenciáé 14% volt [42]. Az eredmények alapján a szerzők a 14 napos négyes vagy bizmutalapú négyes kezelést ajánlják az első választandó kezelésként.

Teljes közleményben csupán két országos értékelés jelent meg. Szlovéniában 7 centrumban 1774 beteget kezeltek. 1305 betegnél 10-féle 7–14 napos első vonalbeli kezelést adtak. A 7 napos hármas kezelések eradikációs aránya ITT szerint 78,2%, PP szerint 86,4% volt [43].

Oroszországban 2360 beteg kapott első vonalbeli kezelést. A 7 napos PPI + amoxicillin + klaritromicin 67,7%, a 10 napos 81,1%, a 14 napos 86%, a bizmutalapú 10 napos kezelés 90,6%, a 14 napos 93,6% eredményt ért el [44].

Szubjektív következtetés

Ideális *H. pylori*-ellenes kezelés továbbra sincs. Az alapvető probléma talán az lehet, hogy ellentétben a hepatitis C-vírussal, a *H. pylori* felfedezését nem követte a gyógyszeripar új, célzott hatásspektrumú antibiotikumok kifejlesztésével: új baktériumhoz új antibiotikumok kellenének, ehelyett javarészt 30–40 éves készítményekkel dolgozunk.

Anyagi támogatás: A szerzők a közlemény megírásáért anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: B. Gy. M. beválogatta a betegeket, elvégezte az endoszkópos vizsgálatokat és az eradikációs kezeléseket, feltöltötte a regiszter adatbázisát, elemezte az adatokat, és összeállította a kéziratot. O. P. N., F. M., C. O'M. és J. P. G. kidolgozták a regiszter nemzetközi változatát és számítógépes háttérét, elemezték az adatokat, és áttekintették a kézirat angol nyelvű változatát. A szerzők a cikk végleges változatát elolvasták és jóváhagyták.

Érdekltségek: B. Gy. M., F. M. és C. O'M. szerzőknek nincs érdekltségük. O. P. N. támogatásban részesült az Allergan cégtől. J. P. G. mint előadó és tanácsadó kutatási támogatást kapott a Casen Racordati, Aayoly, Allergan, Advia és Diasorin cégektől.

Köszönetnyilvánítás

A szövettani vizsgálatokért köszönet illeti dr. Schneider Ferencet (Sejt-diagnosztika Kft., Budapest). A kilégzési vizsgálatokért köszönettel tartozom dr. Visnyai Beáta osztályvezető főorvosnőnek (II. kerületi Szakrendelő, Központi Laboratórium). Az angol összefoglaló lektorálásáért Douglas Arnott úrnak (EDMF Translations, Budapest) jár köszönet. Az irodalomkutatást Oláh Ilonának (Simmelweis Egyetem, Élettani Intézet) köszönöm, Józán Jolánnak hálás köszönet a statisztikai feldolgozásért és a szövegszerkesztésért.

Irodalom

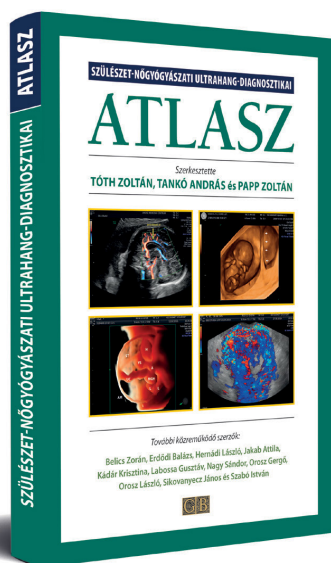
- [1] Pécsi D, Tóth M, Vincze Á. Endoscopic registries in the quality of care. [Endoszkópos regiszterek a minőség szolgálatában.] *Magy Belorv Arch.* 2019; 72: 95–100. [Hungarian]
- [2] Gyárfás I, Jánosi A, Ofner P. Myocardial infarction registry conducted forty years ago in Hungary. [Infarktus Regiszter 40 év távlatából: 1971–2011.] *Orv Hetil.* 2011; 152: 793–796. [Hungarian]
- [3] The National Register of Congenital Anomalies, Hungary, 1976. [A Vele Született Rendellenességek Országos Nyilvántartása 1976. évi adatai.] *Orv Hetil.* 1977; 118: 2589. [Hungarian]
- [4] Miheller P, Nagy F, Palatka K, et al. Some data on inflammatory bowel diseases in Hungary: analytical data on ulcerative colitis. [Magyarországi adatok a gyulladásos bélbetegségről, analitikai adatok a colitis ulcerosáról.] *Orv Hetil.* 2012; 153: 702–712. [Hungarian]
- [5] Makara M, Horváth G, Szalay F, et al. Characteristics in treatment of chronic hepatitis in Hungary: Hepatitis Registry and Priority Index. [A krónikus vírushepatitisek hazai ellátási rendszerének sajátosságai: Hepatitis Regiszter és a Prioritási Index.] *Orv Hetil.* 2013; 154: 1151–1155. [Hungarian]
- [6] Pécsi D, Hegyi P, Szentesi A, et al. The role of endoscopy registries in quality health care. The first data from the Hungarian Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) registry. [Az endoszkópos regiszterek szerepe a minőségi betegellátásban. Az új magyar Endoszkópos Retrográd Cholangiopancreatographia (ERCP) Regiszter első eredményei.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 1506–1515. [Hungarian]
- [7] Szakács Zs, Gede N, Pécsi D, et al. Aging and comorbidities in acute pancreatitis II. A cohort-analysis of 1203 prospectively collected cases. *Front Physiol.* 2018; 9: 1776.
- [8] Oderda G, Shcherbakov P, Bontems P, et al. Results from the Pediatric European Register for Treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH). *Helicobacter* 2007; 12: 150–156.
- [9] Pan-European registry on *H. pylori* management (Hp-Eu-Reg): first line treatments. *Helicobacter* 2014; 19(Suppl 1): 136. Abstract No. P.11.26.
- [10] Malfertheiner P, Mégraud F, O’Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut* 2012; 61: 646–664.
- [11] Malfertheiner P, Mégraud F, O’Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017; 66: 6–30.
- [12] Buzás GyM. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in Hungary (1993–2002): a meta-analysis. [A *Helicobacter pylori* fertőzés eradikációja Magyarországon (1993–2002): metaanalízis.] *Orv Hetil.* 2003; 144: 1077–1083. [Hungarian]
- [13] Kocsmár É, Buzás GyM, Kocsmár I, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance in Central Hungary. *Helicobacter* 2019; 24 (Suppl 1): P1.58, 51.
- [14] Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51–69.e14.
- [15] Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, et al. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112: 212–239.
- [16] Fallone CA, Moss SF, Malfertheiner P. Reconciliation of recent *Helicobacter pylori* treatment guidelines in a time of increasing resistance to antibiotics. *Gastroenterology* 2019; 157: 44–53.
- [17] Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European Helicobacter Study Group. *Gut* 1997; 41: 8–13.
- [18] Molnár T, Gyökeres T, Szalay F. (eds.) The History of Hungarian Gastroenterological Society, 2009–2018. [A Magyar Gasztroenterológiai Társaság története, 2009–2018.] Magyar Gasztroenterológiai Társaság, Budapest, 2019. [Hungarian]
- [19] Buzás GyM. *Helicobacter pylori* – 2014. [*Helicobacter pylori* – 2014.] *Orv Hetil.* 2015; 155: 203–210. [Hungarian]
- [20] Márkus B, Herszényi L, Matyasovszky M, et al. The diagnosis and therapy of *Helicobacter pylori* infection in Hungary: comparison of strategies applied by family physicians and internists. *Dig Dis.* 2019; 37: 434–443.
- [21] Buzás GyM, Illyés Gy, Székely E, et al. Six regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* (Hp) in duodenal ulcer patients: three consecutive trials (1995–1999). *J Physiol Paris* 2001; 95: 437–441.
- [22] Zullo A, Vaira D, Vakil N, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 719–726.
- [23] 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: 923–931.
- [24] Liou JM, Chen CC, Lee YC, et al. Systematic review with meta-analysis: 10- or 14-day sequential therapy vs 14-day triple therapy in the first line treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43: 470–481.
- [25] Treiber G, Ammon S, Schneider E, et al. Amoxicillin/metronidazole/omeprazole/clarithromycin: a new, short quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 1998; 3: 54–58.
- [26] Chen MJ, Chen CC, Chen YN, et al. Systematic review with meta-analysis: concomitant therapy vs triple therapy for the first line treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113: 1444–1456.
- [27] Herszényi L, Orbán Szilágyi Á, Scheili E, et al. The role of bismuth in the management of *Helicobacter pylori* infection. [A bizmut szerepe a *Helicobacter pylori* fertőzés eradikációjában.] *Magy Belorv Arch.* 2017; 70: 88–91. [Hungarian]
- [28] Birinyi P. The optimum location of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. [A bizmut optimális helye a *Helicobacter pylori* infekció kezelésében.] *Cent Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 2: 27–30. [Hungarian]
- [29] Birinyi P, Szamosi T, Juhász M, et al. The efficacy of bismuth-based quadruple regimen in the second-line therapy of *Helicobacter pylori* infection. [A bizmut-alapú négyes kombináció hatékonyságának igazolása a *Helicobacter pylori* második vonalbeli terápiájában. Cent Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017; 3(Suppl 1) 79. Abstract, No 17.
- [30] Varga M, Drácz L, Kolbenheyer E, et al. Comparison of the traditional triple and a new bismuth-containing quadruple therapy in the first-line eradication of *Helicobacter pylori*. [A *Helicobacter pylori*-fertőzés első vonalbeli megszüntetésére alkalmazott hagyományos hármas és egy új, bizmuttartalmú négyes kezelés összehasonlítása.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 1340–1345. [Hungarian]
- [31] Malfertheiner P, Venerito M, Schulz C. *Helicobacter pylori* infection: new facts in clinical management. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018; 16: 605–615.
- [32] Graham DY, Dore MP, Lu H. Understanding treatment guidelines with bismuth and non-bismuth quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018; 16: 679–687.
- [33] Matsumoto H, Shiotani A, Graham DY. Current and future treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1149: 211–225.
- [34] McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, et al. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* infection in more than 90% of patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Apr 10. pii: S1542-3565(19)30369-6. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.048. [Epub ahead of print]
- [35] Gelley A, Hardy V, Potó L, et al. Eradication of *Helicobacter pylori*, review and experiences. [*Helicobacter pylori* eradikáció:

- áttekintés és tapasztalatok.] Cent Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018; 4: 144–149. [Hungarian]
- [36] McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther. 2012; 36: 414–425.
- [37] Niv Y. Doxycycline in eradication therapy of *Helicobacter pylori*. A systematic review and meta-analysis. Digestion 2016; 93: 167–173.
- [38] Buzás GyM, Györffy H, Széles I, et al. Second-line and third-line trial for *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcers: a prospective, crossover, controlled study. Curr Ther Res Clin Exp. 2004; 65: 13–25.
- [39] Yeo YH, Hsu CC, Lee CC, et al. Systematic review and network meta-analysis: comparative effectiveness of therapies for second-line *Helicobacter pylori* eradication. J Gastroenterol Hepatol. 2019; 34: 59–67.
- [40] De Francesco V, Zullo A, Florini G, et al. Role of MIC levels of resistance to clarithromycin and metronidazole in *Helicobacter pylori* eradication. J Antimicrob Chemother. 2019; 74: 772–774.
- [41] Chen Q, Long X, Ji Y, et al. Randomised controlled trial: susceptibility-guided therapy versus empiric bismuth quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* treatment. Aliment Pharmacol Ther. 2019; 49: 1385–1394.
- [42] McNicholl AG, Nyssen OP, Bordin DS, et al. First-line *H. pylori* eradication therapy in Europe: results from 21,487 cases of the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). Helicobacter 2019; 24(Suppl 1): P1.01.
- [43] Tepes B, Kastelic M, Vujasinovic M, et al. *Helicobacter pylori* treatment results in Slovenia in the period 2013–2015 as a part of European Registry on *Helicobacter pylori* management. Radiol Oncol. 2018; 52: 1–6.
- [44] Bordin DS, Yanova OB, Abdulkhakov RA, et al. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg protocol): the first results of Russian centers. Ter Arkh. 2016; 88: 33–38. [Russian]

(Buzás György Miklós dr.,
Budapest, Mester utca 45., 1095
e-mail: drbgym@gmail.com)

Könyvajánlat

MEGJELENT!



■ Örömmel tudatjuk, hogy a Golden Book Kiadó gondozásában megjelent **Tóth Zoltán–Tankó András–Papp Zoltán szerkesztésében a Szülész-nőgyógyászati ultrahang-diagnosztikai atlasz** című hiánypótló szakkönyv.

A nagy (A/4) formátumú, dekoratív, több mint 500 oldalas könyv a szerkesztőkön kívül az ország különböző klinikáiról, kórházaiból felkért további 11 kitűnő közreműködő szerző gazdag képanyagát tartalmazza. A több mint 2500, nagyrészt színes fénykép a hozzátartozó ábramagyarázatokkal nemcsak a mindennapi gyakorlatot szolgálja, hanem sok ritka kórképet is bemutat, amellyel a gyakorló szülész-nőgyógyász orvos praxisa során csak ritkán találkozhat.

A korlátozott példányszámban megjelent szakkönyv bolti ára 29.500,- Ft. Kedvezményes beszerzési árról bővebben a Kiadó alábbi honlapján olvashat:

www.whitegoldenbook.hu

A kötet nem hiányozhat a szülész-nőgyógyászok könyvespolcáról és a napi ultrahangvizsgálatokat végző orvosok és szonográfusok ultrahang-készülékei mellől. A gazdag képanyag és magyarázó szöveg nagy segítségükre lehet az orvostanhallgatóknak is a klinikai embriológia és a klinikai anatómia tanulmányozása során.