

HELICOBACTER PYLORI-FERTŐZÉS GYERMEKKORBAN

• Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium •

Szerző: dr. Veres Gábor

BEVEZETÉS

A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-fertőzés a Föld lakosságának nagyjából a felét érinti, és transzmisszió főként gyermekkorban történik. Legnagyobb prevalenciával a fejlődő országokban találkozunk, leginkább azokban a szegényebb családokban, ahol már valamelyik családtag fertőzött. Amennyiben a *H. pylori* kezelése elmarad, az infekció általában élethosszig perzisztál. A gyermekkori *H. pylori*-fertőzés gastritist, ulcust, mucosa asszociálta limfoid típusú lymphomát és ritkán gasztrikus atrófiát okozhat, intestinalis metaplasiával vagy a nélkül. Ezen kórképek gyanújánál a *H. pylori* kimutatása és az eradicatorio gyermekkorban is indokolt (1).

PREVALENCIA, INCIDENCIA

- A prevalencia a fejlődő országokban eléri a 70–80%-ot, a fejlett országokban pedig 20–40%.
- Hazánkban a serozepidemiológiai felmérések szerint az előfordulás a kettő között van (52–63%), bár az elmúlt évek sikeres eradicatorioival inkább az utóbbihoz közelít.
- A korcsoportok megoszlását tekintve a fejlődő országokban a kétéves korú gyermekek kétharmada fertőzött, míg a fejlett országokban a *H. pylori*-fertőzés gyakorisága a 10 éveseknél is csak 10%-os. Előbbieknél a lakosság 15–20 éves korban 90%-ban infektált, az utóbbiaknál pedig 40 éves kor alatt a lakosság 20%-a, 60 éves kor felett pedig 50%-a fertőzött.
- Hazai adatok szerint a fertőzöttség 20 éves kor körül 20–25%, 60 éves kor körül 60–80%.
- A *H. pylori*-fertőzöttek körében 55–65% közötti a cagA-pozitívok aránya, részarányuk a korral fokozatosan növekszik.

TRANZMISSZIÓ

- A *H. pylori*-fertőzés pontos terjedési útja nem ismert;
- a kórokozó legfontosabb rezervoárja az emberi gyomor;
- a fertőzés döntően direkt emberi kontaktussal terjed (fecooralis, gastrooralis, orooralis);
- újabb epidemiológiai és molekuláris genetikai vizsgálatok alapján a családon belüli terjedésben az anya-gyermek és gyermek-gyermek közötti transzmisszió a legfontosabb;
- a terjedésben a kontaminált víznek (vezetékes és természetes vizek), a juhtejnek és házi légynek is szerepe van;
- az endoszkópia mint vizsgálati módszer a megfelelő fertőtlenítés mellett nem játszik szerepet a transzmisszióban.

A GYERMEKKORI *H. PYLORI*-FERTŐZÉSSSEL BIZONYÍTOTTAN KAPCSOLATOS KÓRKÉPEK (2)

- Atrófiás gastritis intestinalis metaplasiával;
- vashiányos anémia (egyéb kórokat kizárva, pl. coeliakia);
- idiopátiás thrombocytopeniás purpura/ITP (?).
- Peptikus fekélybetegség;
- MALT-lymphoma;

A GYERMEKKORI *H. PYLORI*-FERTŐZÉSSSEL KAPCSOLATBA HOZOTT, DE NEM BIZONYÍTOTT KÓRKÉPEK

- krónikus hasfájás;
- növekedésbeli, súlygyarapodási elmaradás;
- krónikus hasmenés;
- dyspepsia;
- krónikus urticaria, ételallergia;
- hirtelen csecsemőhalál (SIDS).

DIAGNOSZTIKUS MEGFONTOLÁSOK

A diagnosztikus eljárások ismertetése előtt legfontosabb azt megállapítani, hogy gyermekkorban egyáltalán kinél indokolt keresni a fertőzést. Kontrollált tanulmányok alapján esetleges *H. pylori* keresése csak olyan esetekben ajánlott, amikor a dyspepsiás panaszok súlyosak, illetve peptikus fekélybetegségre utalnak. A gyermekkori krónikus, rekuráló hasfájás és a *H. pylori*-fertőzés között szoros kapcsolat nincsen, így ezeknél a gyermekeknél a *H. pylori* tesztelése, kimutatása nem indokolt (3).

INVAZÍV DIAGNOSZTIKUS MÓDSZEREK

A klinikai gyakorlatban a *H. pylori*-fertőzés megállapítására számos invazív és nem invazív módszer ismert. Az előbbi csoportba tartozó endoszkópos beavatkozásnál látott makroszkópos kép, valamint a biopszián elvégzett rapid ureázteszt, hisztológia és tenyésztés kombinációja tekinthető „gold standard”-nak, vagyis a legmegbízhatóbb kimutatási módszernek gyermekkorban is.

Endoszkópos vizsgálat

H. pylori-fertőzésben látott nodularis („hó buckás”, „cobblestone – macskakő”) gastritis gyermekkorban is előfordul, jó specificitással (98,5%), de alacsony szenzitivitási értékkel (44%). A nodularis gastritis prevalenciája egyrészt pozitív korrelációt mutat a gyermekek életkorával, másrészt jóval gyakoribb a *H. pylori*-fertőzötteknél, mint a kontrolloknál (45% versus 1,5%). A biopszia vételére a legalkalmasabb hely a kiscső és „midantrum” régió. A kórokozó foltos elhelyezkedése miatt az antrumtól és a corpusból minimálisan 2-2 minta vétele szükséges. A szövettani lelet értékelésében a vizsgáló gyakorlottsága is szerepet játszik.

Rapid ureázteszt

A felnőttekéhez képest kevésbé szenzitív, gyakran találkozunk álnegatív eredménnyel. Ennek hátterében egyrészt a gyerekekből izolált *H. pylori*-törzsek kisebb mértékű ureázaktivitása, másrészt a kisebb fokú bakteriális invázió állhat. A vér rontja a szenzitivitást, a kontamináció miatt a specificitást is. Ideális esetben specificitása 95%, szenzitivitása 90%. Olcsó vizsgálati módszer.

Kórokozó tenyésztése

A tenyésztés nem könnyű, így nem elég érzékeny metodikai elem, viszont specifikus (100%). Gyermek között végzett felmérés szerint a *H. pylori*-pozitív esetekben csak 70%-ban sikerült a kórokozót tenyésztéssel is kimutatni. Közepesen drága vizsgálati módszer.

Molekuláris diagnosztikus módszerek

A molekuláris diagnosztikai módszerek közül „real-time” PCR-technikát alkalmazva a kórokozó 23S vagy 16S rRNA génjét „megcélozva” igen jó specificitást és szenzitivitást (94,6–100%) közöltek. Drága vizsgálati módszer.

NEM INVAZÍV DIAGNOSZTIKUS MÓDSZEREK

A magas költség és az invazív beavatkozás miatt egyéb diagnosztikus eljárások is ismertek.

H. pylori-specifikus Ig-antitestek

Sajnos a közönséges „immunoassay kiték” különösen 10 éves életkor alatt és az alacsony prevalenciájú országokban nem megbízhatóak: az antitest titer alacsony, és gyakori az álnegatív eredmény. Az IgG és IgA típusú *H. pylori*-specifikus antitestek vizsgálatának hátránya, hogy nem mutatja a fertőzés aktivitását. Pozitív eredménnyel találkozhatunk hónapokkal, akár egy évvel is azután, hogy a *H. pylori* eradiciója megtörtént. Vagyis *H. pylori*-ellenes antitest detektálása nem jelent egyértelműen aktív fertőzést. Specificitása 80–95%, szenzitivitása 70–95%. Közepesen drága vizsgálati módszer.

¹³C-UBT (Urea breath testing)

Felnőttekhez hasonlóan a gyermekeknél is a legjobb nem invazív teszt a ¹³C-UBT, amely a valamennyi *H. pylori*-törzsre jellemző ureázaktivitáson alapul (evidencia: I, ajánlás: A, hivatkozás: 1). Utóbbi a baktérium túléléséhez kell, hiszen az urea a *H. pylori*-ra toxikus. Az ureázaktivitáshoz savas közeg kell: in vitro kísérletek szerint az ureázaktivitás negyvenszer nagyobb pH 3,5-nél, mint neutrális, 7,4-es pH-értéknél. Ezért is szükséges a vizsgálatot éhgyomorral (nagyobb bazális savszekréció) és savas tesztanyaggal elvégezni. Specificitása 95%, szenzitivitása 95%. Drága vizsgálati módszer. Az eradició sikerességének ellenőrzésére elsődlegesen ajánlható módszer (4).

UBT-teszt gyermekkori alkalmazásának sajátosságai:

- felnőttekhez hasonló kiváló pozitív és negatív prediktivitás;
- antibiotikum-terápia a vizsgálat előtti 4 hétben ne legyen;
- PPI-terápia a vizsgálat előtti 2 hétben ne legyen;
- H₂-receptor-blokkoló terápia, egyéb antacida a vizsgálat előtti két napban ne legyen;
- legalább 4 óra éhezés előzze meg (alacsonyabb pH-érték biztosítása);
- tesztétel (citromsav/narancslé/almalé) elfogyasztása után szájöblítés (álpozitivitás csökkentése);
- az életkor csökkenésével álpozitív értékkel találkozhatunk, a specificitás javítható, ha az életkor szerint változó CO₂-termelést is figyelembe vesszük, továbbá a jelzett anyag mennyiségét csökkentjük, vagy a „cut-off” értéket emeljük.

Széket *H. pylori*-antigén – ELISA-módszer (enzyme-linked immunosorbent assay)

A széketmintákban *H. pylori*-antigéneket detektáló nem invazív tesztet fejlesztettek ki. Ennek gyermekkori felhasználása a felnőtteknél még fontosabb, hiszen fiatal kisdededknél az UBT alkalmazása korlátozott. A székletben levő antigéneket poliklonális és monoklonális antitestekkel is ki lehet mutatni, de az utóbbiak megbízhatóbb mutatóval rendelkeznek – különösen akkor, ha a monoklonális antigéneket kromatográfiás úton detektálják. Ezt a módszert felnőtteknél és gyermekeknél is kiváló pozitív és negatív prediktív értékkel alkalmazták. A széklet antigénvizsgálatánál az is jelentős előny, hogy ambuláner végezhető, és az eredmény 10 perc alatt leolvasható. Specificitása 94–97%, szenzitivitása 94–96%. Közepesen drága vizsgálati módszer. Jelenleg hazánkban még nem érhető el.

Széket PCR

A baktérium életképességét nem igazolja, továbbá rezisztencia sem határozható meg. Specificitása 80–90%, szenzitivitása 60–95%. Drága vizsgálati módszer.

ÁLTALÁNOS DIAGNOSZTIKUS MEGFONTOLÁSOK:

- „ne vizsgáld, ha nem kezeled!”;
- köldök körüli krónikus hasfájásban szerepe nem bizonyított;
- a diagnosztikában az invazív módszerek helyét egyre inkább a noninvazív módszerek veszik át;
- a szerológiai vizsgálatok a kezelés sikerességének megítélésére nem alkalmasak;
- savcsökkentő kezelés mellett a baktériumok proximalis irányba vándorolnak;
- a *H. pylori*-fertőzés ténye akkori is elfogadható, ha a rapid ureázteszt pozitív, de a hisztológia negatív;
- az eradiciós kúra sikerességének ellenőrzése UBT-vel történjen.

H. PYLORI ERADICATIÓJÁNAK INDIKÁCIÓJA

- A gyermekkori *H. pylori*-fertőzés egyértelműen összefüggésbe hozható a peptikus fekélybetegséggel, így ebben a kórképben bármelyik *H. pylori*-val kapcsolatos társaság, konszenzus ajánlása alapján eradikálni kell. Ezen túl a ritkán, de gyermekkorban is előforduló MALT-lymphoma vagy atrófiás gastritis (intestinalis metaplasiával) kórképekben is kezelés szükséges. Az eradició azoknál a *H. pylori*-fertőzött gyermekeknél is javasolt, akiknek családjában gasztrikus adenocarcinoma fordul elő (evidencia: II, ajánlás: B, hivatkozás: 1).
- Krónikus vashiányos anémia és *H. pylori* együttes előfordulása esetén az eradicióval a vérszegénység javulása, ill. megszűnése várható. A mindennapi gyakorlatban a vashiányos gyermeknél, a vasterápia ellenére nem javuló gyermekeknél kell keresni és pozitív esetben eradikálni a *H. pylori*-t (evidencia: II, ajánlás: B, hivatkozás: 1). Természetesen a vashiány egyéb okait (hemato-, onkológiai kórképek, IBD, coeliakia, krónikus infekciók, autoimmun kórképek stb.) ki kell zárni (5).
- Autoimmun ITP és *H. pylori* együttes előfordulása esetén ajánlott az eradició, bár vannak olyan vélemények, hogy csak azoknál a gyermekeknél tegyünk ezt, akiknél az ITP a konvencionális terápia ellenére visszatér (6).

ERADICATIÓS TERÁPIA

- Felnőtteknél a 7–14 napos PPI-bázisú clarithromycinnel és amoxicillinnel/metronidazollal végzett hármas kombináció az elsődlegesen választandó kezelés.
- A NASPGHAN és a Canadian Helicobacter Study Group ajánlása alapján a PPI és az antibiotikumok a gyermekek testtömegfüggő dozírozásának figyelembevételével ugyanúgy alkalmazhatók. Az amerikai ajánlások a 14 napos, az európai (European Helicobacter Study Group Pediatric Task Force) az egyhetes kezelési ciklust javasolja. Hazánkban is ezt ajánljuk.
- Gyermekeknél végzett prospektív, randomizált felmérés szerint a kombinált hármas terápia (omeprazol, amoxicillin és clarithromycin) sikeressége 74%, míg a kettős kezelés (amoxicillin és clarithromycin) csak 9%-os hatékonyságot mutatott. Egy közelmúltban végzett metaanalízis szerint az eradicator sikeressége a különböző típusú PPI alkalmazása esetén hasonló volt, továbbá ennek a napi kétszeri adása jobbnak bizonyult, mint a napi egyszeri (evidencia: I, ajánlás: A, hivatkozás: 1).

ISMERT ÉS ELFOGADOTT KEZELÉSI AJÁNLÁSOK GYERMEKKORI *H. PYLORI*-INFEKCIÓBAN

	Gyógyszerkombinációk	Dózis
Elsődlegesen választandó	PPI clarithromycin amoxicillin	1 mg/kg/nap 15 mg/kg/nap 50 mg/kg/nap
Clarithromycin helyett:	PPI és amoxicillin metronidazol	fenti adagok 20 mg/kg/nap
Rezisztenciában	ranitidin-bizmut-citrát clarithromycin amoxicillin	2x400 mg (felnőttadag) 15 mg/kg/nap 50 mg/kg/nap
Rezisztenciában	PPI clarithromycin tinidazol	1 mg/kg/nap 15 mg/kg/nap 3x20 mg/kg

PPI-ként az omeprazol mellett pantoprazol és esomeprazol is alkalmazható, utóbbi előnye, hogy folyadékban is feloldható, így kisdedeknek könnyen adagolható.

ÚJ TÍPUSÚ SZEKVENCIÁLIS KEZELÉS

- Felnőtteknél 2003 óta ismert az a 10 napos szekvenciális kezelés (95%-os eradicatoriós ráta), ahol először 5 napos PPI és amoxicillin dupla kezelést egy 5 napos PPI-clarithromycin-tinidazol terápia követ.
- Ezt a kezelési sémát gyermekeknél is elvégezve a szekvenciális terápia után 8 héttel elvégzett UBT 97,3%-os eradicatoriót jelzett, szemben a kontrollcsoport 75,7%-os eredményével (7). Bár ennek a kezelésnek széles körű bevezetéséhez még további megerősítő vizsgálatok szükségesek, a szekvenciális terápiás séma a következő (evidencia: I/b, ajánlás: B):

	Gyógyszerkombinációk	Dózis
1. kezelés, 5 napig	omeprazol amoxicillin	1 mg/kg/nap 50 mg/kg/nap
2. kezelés, 5 napig	omeprazol clarithromycin tinidazol	1 mg/kg/nap 15 mg/kg/nap 20 mg/kg/nap

AZ ERADICATIÓS TERÁPIA SIKERTELENSÉGE, REZISZTENCIA

- A bakteriális fertőzés kezelési sikertelenségének oka egyrészt az elégtelen gyógyszerbevitel („compliance”), másrészt a kórokozó rezisztenciája. A *H. pylori*-antibiotikummal szembeni rezisztenciája gyermekkorban is igen jelentős probléma. Kato és mtsainak adatai alapján gyermekeknél a clarithromycinrezisztencia elérheti a 45%-ot.
- A rezisztencia alapvetően befolyásolja az eradication sikerességét, így a hétnapos hármas kombináció (omeprazol-amoxicillin-clarithromycin) hatékonysága clarithromycinszenzitív esetben 89%, rezisztenseknél viszont csak 56%.
- Jelentős probléma a szerzett metronidazolrezisztencia, mindazonáltal elvileg nem érzékeny törzsek esetén a gyógyszeradag emelésével legyőzhető a kórokozó. Ennek hátterében a metronidazol igen széles határértékkel bíró minimális gátló koncentrációja állhat.
- Rezisztencia esetén a hármas kombinációk két antibiotikuma egymással helyettesíthető, vagyis ha először clarithromycint adtunk, akkor másodsor metronidazol alkalmazunk és vice versa. Két sikertelen terápiás rezsim után az endoszkóposan eltávolított minta antibiotikumrezisztencia-elemzése ajánlott.
- Clarithromycin rezisztenciájának biopsziás mintából történő meghatározására hazánkban is lehetőség van (FISH assay).

PREVENCIÓ

- *H. pylori*-fertőzés gyermekkori elterjedésének elsődleges oka a rossz szocioökonómikus viszony. *H. pylori* vonatkozásában az egészségnevelés egyik fő mondanivalója ennek tudatosítása.
- A gyermekkori egészségkultúra fejlesztése és a higiéniés viszonyok javítása kiemelt feladat.

JÖVŐBELI MEGFONTOLÁSOK

A *H. pylori* kezelése jelenleg egyáltalán nem megoldott, szükséges lenne egy hatékonyabb, biztonságosabb és egy jobb „compliance”-t adó monoterápia bevezetésére. Bár a *H. pylori* elleni vakcina állatkísérletekben profilaktikus és terápiás haszonnal járt, ennek humán transzponálása egyelőre még nem sikeres.

IRODALOM

1. Veres G, Bodánszky H, Arató A. *Helicobacter pylori* fertőzés gyermekkorban. Gastroent Hepatol (magyar kiadás). 2006;10:57–63.
2. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30:207–213.
3. Sherman PM. Appropriate strategies for testing and treating *Helicobacter pylori* in children: when and how? Am J Med. 2004;117(suppl):30S–35S.
4. Bazzoli F, Cecchini L, Corvaglia L, et al. Validation of the ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a multicenter study. Am J Gastroenterol. 2000;95:646–650.
5. Russo-Mancuso G, Branciforte F, Licciardello M, La Spina M. Iron deficiency anemia as the only sign of infection with *Helicobacter pylori*: a report of 9 pediatric cases. Int J Hematol. 2003;78:429–431.
6. Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura: an update (review). Helicobacter. 2004;9:342–346.
7. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: randomized trial. Gastroent. 2005;129:1414–1419.