

SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY A PRAKTICKÁ DOPORUČENÍ V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ ŽALUDEČNÍ BAKTERIÁLNÍ INFEKCE *HELICOBACTER PYLORI* V DĚTSKÉM VĚKU

J. Sýkora

Dětská klinika, Lékařská fakulta UK v Plzni

Helicobacter pylori (*H. pylori*) hraje důležitou roli v humánní patologii. Infikuje celosvětově téměř polovinu populace a zařazuje se mezi nejrošířenější bakteriální infekce na celém světě (25). Dětská a dospělá populace se poměrně výrazně odlišuje z hlediska klinické problematiky této chronické žaludeční infekce (Tab. 1). Tyto odlišnosti mohou být dokumentovány v oblasti epidemiologie, výskytu infekce v populaci, klinických projevech a dlouhodobých důsledcích pro lidský organismus (16). V neposlední řadě tyto rozdíly zjišťujeme v odlišném výskytu žaludečních malignit u dětí a dospívajících (9). Specifické rozdíly také zjišťujeme v diagnostických metodách, léčebných schématech, odlišné rezistenci na antibiotika (ATB) a omezených možnostech v dostupnosti některých léků v dětském věku (26).

Tab. 1 Symptomatologie infekce *H. pylori* v dětském věku

Gastrointestinální projevy

- Chronická aktivní gastritida – lymfoidní folikuly
- Peptická vředová choroba
- MALT (mucosa-associated lymfom tissue) B-lymfom
- Žaludeční rakovina (1994, kancerogen 1. třídy)
- Prekancerózní léze (atrofie, metaplazie)
- Recidivující bolesti břicha (RBB)
- Non-ulcerózní dyspepsie (NUD)
- Refluxní choroba jícnu (GERD)
- Ménétrierova choroba
- Motilita žaludku
- Nesteroidní antirevmatika (NSA)

Extra-gastrointestinální projevy

Asymptomatická gastritida (85%) – *H. pylori* pozitivní – chronická gastritida bez jakýchkoliv klinických symptomů

Důležitá je skutečnost, že k infekci dochází již v dětském věku v prvních 5 letech života jak v rozvinutých, tak rozvíjejících se státech (7, 27). V Evropě a Severní Americe pozorujeme v posledním desetiletí nápadnou změnu epidemiologické situace a postupně se snižující výskyt v populaci (27). V severní a západní Evropě je výskyt infekce v dětském věku

velmi nízký, prevalence se pohybuje okolo 10 % u dětí (3, 4, 27). Naše epidemiologické studie provedené v České republice potvrzují předchozí údaje z Evropy, USA a Kanady (5, 6), kdy v České republice jsme zjistili prevalenci infekce *H. pylori* v běžné dětské populaci (0–15 roků) jednu z nejnižších jak v Evropě, ale i v celosvětovém měřítku pohybující se kolem 7 % (22, 23). Naopak, infekce je stále velmi častá v jihovýchodní Evropě, Mexiku, u imigrantů z Jižní Ameriky a Afriky, v asijských zemích a u původních obyvatel severoamerického kontinentu, kde může dosahovat až 80 % u dětí do 10 let (3, 27).

H. pylori je důležitá příčina slizničních vředů v oblasti žaludku a duodena. Ve srovnání s dospělými prokazujeme však mnohem nižší frekvenci výskytu vředové choroby u dětí než u dospělých (1). Žaludeční malignity vyvolané infekcí *H. pylori* jsou charakteristické pro dospělou populaci, výskyt žaludečních lymfomů (MALT) a karcinomu je v dětském věku extrémně vzácný (9).

Odlišná je také diferenciální diagnostika bolestí břicha a dyspeptických symptomů ve vztahu k infekci *H. pylori*. U dospělých byl prokázán vztah mezi infekcí *H. pylori* a idiopatickou trombopenickou purpurou (ITP), na druhé straně tato spojitost u dětí však zatím jednoznačně prokázána nebyla (16). Hlavním důvodem jsou pravděpodobně odlišné patogenetické mechanismy. V této souvislosti je proto třeba zdůraznit, že průkaz vztahu mezi infekcí *H. pylori* a většinou chorob u dětí není zatím jednoznačný. Specifická symptomatologie infekce *H. pylori* v dětském věku také nebyla zatím jednoznačně prokázána, kromě vředové choroby vyvolané touto infekcí (4). Převážná část dětí (80 %) s *H. pylori* infekcí nemá žádné klinické projevy (asymptomatická forma), i když může docházet k progresivním zánětlivým změnám v žaludeční sliznici.

Všechny tyto odlišnosti celkem logicky vysvětlují, proč současně publikovaná doporučení pro dospělou populaci nemohou být obecně aplikovány v dětském věku (15). Odlišný výskyt infekce a s tím související další dopad na zdravotní péči a finanční zdroje v rozvinutých zemích ve srovnání s rozvojovým světem proto vyžaduje formulace odlišných doporučení z hlediska diagnostiky a léčby pro dětský věk. Současně formulovaná doporučení jsou použitelná pouze pro dětskou populaci v Evropě a Severní Americe, ale nejsou použitelná pro další geografické oblasti (13). Obzvláště se jedná o ekonomicky rozvíjející se země, kde na jedné straně je známá vysoká prevalence infekce *H. pylori* a na druhé straně omezené zdroje zdravotní péče (dostupnost vyšetřovacích metod, léků, platby, atd.). Podobné odlišnosti jsou známy i u dospělých, kde jsou odlišná doporučení v terapii dyspeptických obtíží mezi Asií a Evropou a severní Amerikou (8, 10, 27). Je celkem logické, že všechna doporučení mohou být různým způsobem modifikována podle národních systémů zdravotní péče a pojištění, protože některé diagnostické testy, léčebná schémata nemusí být dostupná a/nebo nejsou hrazená zdravotními pojistnými programy. Evropská (ESPGHAN) a Severoamerická (NASPGHAN) společnost pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu proto společně publikovaly aktuální praktická klinická doporučení z hlediska infekce *H. pylori* u dětí, na jejichž tvorbě se naše klinické pracoviště také podílelo (13). Studium problematiky infekce *H. pylori* u dětí a dospívajících je dlouhodobě součástí vědecko-výzkumné činnosti a grantových projektů na Dětské klinice Fakultní nemocnice a Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Plzni (19, 20, 21, 22, 23). Tato dále uvedená komentovaná doporučení byla formulována za pomoci standardizovaných

postupů založených na principech „evidence-based medicine“ (13). Shrnují současná doporučení ve čtyřech hlavních oblastech problematiky infekce *H. pylori* u dětí:

- koho testovat (odlišení mezi screeningem, surveillance a klinicky založeným testováním),
- jaké testy použít,
- koho léčit,
- jakým způsobem infekci léčit.

Práce popisuje metodologické postupy, analyzuje a shrnuje současnou problematiku a formuluje 21 hlavních klinických doporučení a prohlášení se současným doplňujícím komentářem. Dalším cílem práce je diskutovat a komentovat doporučení tak, jak byla zhodnocena a formulována expertními panely na základě objektivně zpracovaných fakt a dostupných průkazů. Formulace jsou založené na kritickém zhodnocení publikované literatury standardizovanými postupy za období (2000–2010) s ohledem na problematiku infekce *H. pylori* u dětí a dospívajících. Tato klinická doporučení formulovaná na základě dostupných důkazů představují aktuální, zatím nejlépe dostupné validní údaje a současně závěry expertních skupin s ohledem na problematiku infekce *H. pylori* v dětském věku v Evropě a Severní Americe, vyvinuté rigorózním standardizovaným postupem. Cílem těchto doporučení je zlepšit péči o děti a adolescenty s infekcí *H. pylori*, poskytnout praktická doporučení a vodítka pro řešení problematiky infekce *H. pylori* v běžné praxi. Současně je cílem vyhnout se nadbytečnému provádění diagnostických metod a neindikované léčbě infekce *H. pylori*. Vzhledem k tomu, že problematika infekce *H. pylori* u dětí není stále uspokojivě vyřešena, znalosti o klinických důsledcích infekce *H. pylori* u dětí jsou předmětem stálého vědeckého zájmu. Můžeme považovat za celkem jisté, že současná klinická doporučení se budou postupně měnit a bude třeba je v budoucnosti opakovaně revidovat a aktuálně upravovat na základě nových poznatků. Cílem této práce je shrnout současná doporučení pro běžnou klinickou praxi v dětském věku s ohledem na bakteriální infekci *H. pylori*.

METODIKA

Odborné publikace publikované v celosvětových medicínských databázích (PubMed, Medline, EMBASE, Cochrane Library, Biosis previews, EBM Reviews, ISI Web of Science, Scopus) byly omezené věkem (<20 roků). Odborné expertní skupiny analyzovaly všechny publikované práce pomocí mezinárodně používaného systému klasifikace hodnocení kvality a výpovědní hodnoty použitých metod, kvality článků a výsledků, („Grading the quality of evidence“), the Oxford Center for Evidence-Based Medicine; <http://www.cebm.net/index.asp>) (2). V období 2000–2006 bylo analyzováno 2042 článků ve všech jazycích a následně hodnoceno bylo 490 originálních a 80 přehledových článků a meta-analytických studií. V období 2007–2009/2010 bylo do hodnocení zařazeno dalších 248 nových publikací. Členové odborných skupin z Evropy byly členové pracovních skupin pro studium infekce *H. pylori* v dětském věku (the Pediatric Task Force on *H. pylori* Infection) a (ESPGHAN working group on *H. pylori*).

Volba a formulace souhlasných prohlášení a objektivní zhodnocení prohlášení a závěrů expertních skupin z hlediska průkazu kvality a výpovědní hodnoty

Volba souhlasných prohlášení expertními skupinami byla anonymní a byla použita šestibodová stupnice (Tab. 2). Souhlas s prohlášením (A+, A, nebo A–) u více jak ¾ respondentů (≥75 %) hlasujících členů bylo

definováno jako a priori souhlasná shoda. Souhlasné závěry a doporučení byly vyjádřeny v procentech (%), z 43 původních prohlášení byla v 75% shoda pro 22 prohlášení. Konečná analýza, závěry a doporučení byly provedeny pro 21 souhlasných prohlášení (13).

Tab. 2 Volba a formulace souhlasných prohlášení a objektivní stupňování prohlášení a závěrů expertních skupin z hlediska průkazu kvality a výpovědní hodnoty

1. souhlasím jednoznačně (A+)
2. souhlasím mírně (A)
3. souhlasím (A-)
4. nesouhlasím (D-)
5. nesouhlasím mírně (D)
6. nesouhlasím jednoznačně (D+)

Objektivní zhodnocení a stupňování prohlášení a závěrů z hlediska průkazu kvality a výpovědní hodnoty doporučení dle literárních údajů

Stupňování kvality výsledků, důkazů a síla jednotlivých doporučení pro praktické využití bylo provedeno pomocí objektivního stupňování („GRADE system of 2004“; Grading quality of evidence and strength of recommendations) (2) (Tab. 3). Označení neaplikovatelné bylo použito v situacích, kde toto stupňování nebylo zcela relevantní pro jednotlivá prohlášení.

Tab. 3 Objektivní zhodnocení a stupňování prohlášení a závěrů z hlediska průkazu kvality a výpovědní hodnoty a doporučení dle kritické analýzy publikovaných údajů

- **Vysoký:** Další výzkum nepravděpodobně změní naši důvěru odhadnutého efektu.
- **Mírný, přiměřený:** Další výzkum – pravděpodobně důležitý dopad na naši důvěru (přesvědčení) odhadnutého efektu a může jej změnit.
- **Nízký:** Další výzkum velmi pravděpodobně má důležitý dopad na naše přesvědčení o efektu a může změnit současný odhad.
- **Velmi nízký:** jakýkoliv odhad účinku je nejistý.
- **Označení neaplikovatelný:** pro situace, kde tyto stupně průkazu nejsou relevantní pro jednotlivá prohlášení.

VÝSLEDKY

V následující výsledkové části bude uvedeno 21 prohlášení a doporučení s komentářem podle současně publikovaných zdrojů (13). U každého doporučení bude uvedeno souhlasné prohlášení expertních skupin (Tab. 1), stupeň průkazu na základě kritické objektivní analýzy dostupných publikovaných údajů je uveden v (Tab. 2). Jednotlivá souhlasná prohlášení a doporučení jsou rozdělena do čtyř skupin (A–D; jaké skupiny a koho testovat, jaké diagnostické testy použít, koho léčit a jakým způsobem léčit).

A: Kdo by měl být testován

Doporučení 1: Primárním cílem klinického vyšetření gastrointestinálních (GIT) symptomů je za všech okolností určit vlastní příčinu symptomů a ne pouze výhradní

přítomnost infekce H. pylori. **Souhlas: 100 %** (A+, 92,3%; A, 7,7 %). Stupeň průkazu: **neaplikovatelný**.

Doporučení 2: Diagnostické testy infekce H. pylori nejsou doporučeny provádět u dětí s funkčními bolestmi břicha. **Souhlas: 92,3 %** (A+, 53,9%; A, 23,1%; A-, 15,4%; D-, 7,7 %). Stupeň průkazu: **vysoký**.

Komentář

Recidivují bolesti břicha (RBB) a dyspeptické obtíže jsou velmi často se vyskytující nespecifické symptomy, které mohou mít příčinu jak gastrointestinální (GIT), tak extra-GIT. Až v 90 % jsou příčinou funkční bolesti břicha, jen asi v 5–10 % se zjistí organická příčina (18). Neinvazivní diagnostika infekce H. pylori a léčba může být důvodem pro opožděnou nebo chybnou diagnózu jiné choroby vyvolávající příznaky. Příkladem mohou být epigastrické bolesti břicha, které vymizely po léčbě gastroezofageálního refluxu (GER), ale nesouvisely s eradikací infekce H. pylori (14, 24). RBB jsou součástí širokého spektra funkčních bolestí břicha, které jsou aktuálně hodnoceny dle inovovaných Římských kritérií III publikovaných v r. 2006 (18), 30 až 80 % jich vymizí do 8 týdnů při režimových opatřeních a úpravě životosprávy. Velmi důležitá je také skutečnost, že děti pod 8 roků nejsou schopny přesně specifikovat svoje symptomy a popsat bolesti břicha (18). Studie hodnotící vztah mezi gastritidou vyvolanou H. pylori a RBB bez vředové choroby jsou ve své podstatě buď epidemiologické nebo intervenční. V současnosti nám chybí jednoznačný průkaz kauzálního vztahu mezi H. pylori pozitivní gastritidou a recidivujícími bolestmi břicha při chybění vředové léze (1, 4, 5). Současné doporučení je takové, že funkční bolesti břicha nejsou proto jednoznačnou indikací pro stanovení infekce H. pylori (18), jestliže však z praktického hlediska není endoskopie provedena z jiného důvodu pro stanovení organické příčiny symptomů.

Doporučení 3: Děti, u kterých příbuzní v první linii onemocní karcinomem žaludku, je možno uvažovat o diagnostice H. pylori. **Souhlas: 92,9 %** (A+, 28,6%; A, 50,0%; A-, 14,3%; D, 7,1 %). Stupeň průkazu: **nízký**.

Komentář

Vztah mezi infekcí H. pylori a žaludečními malignitami je dobře prokázán, v r. 1994 SZO prohlásila H. pylori za kancerogen 1. třídy (9). Současně se uvažuje o potenciálním vlivu eradikace H. pylori při snížení výskytu Ca žaludku v populaci, doba intervence a konečný důsledek však není dosud znám a bude vyžadovat další dlouhodobé studie. Vysokoriziková skupina jsou H. pylori pozitivní děti, kdy matka a/nebo otec onemocněli rakovinou žaludku (genetické riziko, prostředí, virulence, bakteriální kmeny) (17). V takovém případě expertní panel doporučil diagnostiku a léčbu infekce H. pylori s kontrolou úspěšnosti eradikace infekce. U MALT low-grade lymfomů je až v 70 % úspěšná léčba při eradikaci infekce H. pylori. Screening infekce H. pylori v běžné populaci však není aktuálně obecně doporučen (12, 14).

Doporučení 4: U dětí s refrakterní sideropenickou anémií, kde byly vyloučeny další příčiny, je nezbytné uvažovat o testování *H. pylori*. **Souhlas: 100 %** (A+, 35,7%; A, 35,7%; A-, 28,6 %). Stupeň průkazu: **nizký**.

Komentář

Sideropenická anémie má u dětí různé příčiny. Snížená hladina plazmatického železa může současně ovlivňovat nepříznivě mentální i somatický vývoj. Nejištěná příčina sideropenie je důvodem pro provedení endoskopie horní části GIT. *H. pylori* může být příčinou sideropenie, pokud chybí slizniční ulcerace, eroze a GIT symptomy. Při hledání vztahu mezi bakteriální *H. pylori* infekcí a sideropenií je také nutné uvažovat o socioekonomických a hygienických podmínkách. Větší počet randomizovaných, placebem kontrolovaných studií může poskytnout jasný důkaz pro kauzální stav mezi infekcí a sideropenií (16).

Doporučení 5: V současnosti nemáme dostatek důkazů o tom, že infekce *H. pylori* může mít kauzální vztah k následujícím chorobám; otitis media, infekce horní části dýchacích cest, periodontální choroby, potravinové alergie, syndrom náhlého úmrtí kojence, ITP, porucha růstu, kardiovaskulární choroby, subklinická ateroskleróza, idiopatické střevní záněty, autoimunitní choroby, neurologické choroby a astma bronchiale. **Souhlas: 100 %** (A+, 36,4%; A, 27,3%; A-, 36,4 %). Stupeň průkazu: **nizký**.

Komentář

Bakteriální infekce *H. pylori* může být spojena s širokým spektrem extra-GIT příznaků (13, 16). Současný stupeň průkaz pro tuto asociaci infekce *H. pylori* je však stále velmi nízký a tento vztah není jednoznačně prokázán. Stanovení infekce *H. pylori* u těchto stavů se v současnosti v klinické praxi nedoporučuje provádět (12).

B. Jaké diagnostické testy by měly být použity a v jakých situacích

Doporučení 6: Pro diagnózu *H. pylori* infekce při endoskopii je doporučena žaludeční biopsie (antrum, fundická část žaludku a dudoenum) a histomorfologické vyšetření. **Souhlas: 93,3 %** (A+, 33,3%; A, 40,0%; A-, 20,0%; D-, 6,7 %). Stupeň průkazu: **mírný**.

Doporučení 7: Prvotní diagnóza *H. pylori* infekce je založena na pozitivní histopatologii a pozitivním ureázovým testu nebo pozitivní kultivaci (bakteriologie). **Souhlas: 100 %** (A+, 35,7%; A, 50,0%; A-, 14,3 %). Stupeň průkazu: **mírný**.

Komentář

Diagnostika infekce *H. pylori* je založena buď na invazivních testech, které vyžadují odběr vzorků žaludeční sliznice při endoskopii (bakteriologie, ureázový test, PCR, FISH-fluorescent in situ-hybridization) a neinvazivních testech (sérologie, antigen ve stolici, ¹³C dechový test). Všechny testy jsou v dětském věku dobře proveditelné, ale jsou v některých aspektech ovlivněny věkem (spolupráce, interpretace, atd.) (7, 25, 27). Dosud není jednoznačně vyřešena otázka, zda přesnost testů je ovlivněna věkem (7). Průkaz pozitivity

H. pylori je založena na pozitivitě alespoň dvou testů ze tří, definice H. pylori negativity odpovídá negativitě alespoň dvou ze tří testů. Výjimkou je bakteriologie, která sama stačí k stanovení positivity infekce a krvácející vřed, kdy postačuje také pouze jeden přímý pozitivní test ze žaludeční sliznice. Všechny uvedené testy jsou spolehlivé pro stanovení infekce H. pylori před i po léčbě kromě sérologie. Aby nebyla ovlivněna interpretace výsledků (falešná pozitivita a negativita), je nutné omezit užívání antibiotik (ATB) 4 týdny před testováním a vyloučit anisekreční léčbu 2 týdny před testací. Při endoskopickém vyšetření odebíráme vzorky z duodena, astrální a fundické části žaludku (histopatologie), hodnocené dle Sydney klasifikace, používá se barvení (hematoxylin-eozin-H&E, stříbření Whartin-Starry a současně hodnocení bakteriální denzity infekce v žaludeční sliznici (7, 11, 15, 27). Vedle zánětlivých změn (stupeň a aktivita zánětu) se hodnotí atrofie, intestinální metaplazie a přítomnost lymfoidních folikulů. Vzácně se prokazuje i infekce H. heilmannii, který může podle našich publikovaných zkušeností vyvolávat i gastrické vředy (23). Endoskopický makroskopický obraz je buď normální, nebo nacházíme antrální nodularitu sliznice, eroze a/nebo vředy nebo jiné endoskopické obrazy.

Doporučení 8: ^{13}C -dechový test je spolehlivý neinvazivní test, doporučený ke stanovení H. pylori při kontrole úspěšnosti eradikace po léčbě. **Souhlas: 93,7%** (A+, 66,7%; A, 20,0%; A-, 6,7%; D-, 6,7%). Stupeň průkazu: **vysoký**.

Komentář

^{13}C -dechový test má vysokou specifitu a senzitivitu, s vysokou výpovědní hodnotou jak před, tak i po léčbě. Jeho provedení je charakterizováno dávkou testační látky (urea), vlastní aplikací, typem stravy, periodou odběru, metodou stanovení a hodnotami cut-off (7). Stanovení se provádí na lačno při prázdném žaludku po podání pomerančového džusu (aktivita ureázy klesá se zvýšením pH žaludku). U ^{13}C -dechového testu je problematické provedení u kojenců a batolat při odběru vzorku vydechaného vzduchu, dále nižší specifita testu je známa u dětí pod 6 roků. Dalším důvodem pro falešně pozitivní výsledky u dětí pod 6 roků je nižší distribuční objem a odlišná produkce CO_2 (7).

Doporučení 9: ELISA metoda pro stanovení antigenu H. pylori ve stolici je spolehlivý neinvazivní test, dobře použitelný pro stanovení, zda byl H. pylori eradikován. **Souhlas: 85,8%** (A+, 21,4%; A, 28,6%; A-, 35,8%; D, 7,1%; D+, 7,1%). Stupeň průkazu: **vysoký**.

Komentář

Stanovení antigenu H. pylori ve stolici (ELISA, polyklonální, monoklonální protilátky), je neinvazivní, prakticky dobře použitelná metoda pro epidemiologické a klinické studie (27). V naší výše uvedené epidemiologické studii, jsme k neinvazivnímu stanovení infekce H. pylori použili právě tento test (19). Pro pediatrickou populaci se ukazuje být prakticky výhodnější než ^{13}C -dechový test. Test má řadu výhod v jednoduchém odběru vzorků, transportu a skladování. Přesnost testu není s velkou pravděpodobností ovlivněná věkem dětí.

Doporučení 10: Testy založené na stanovení protilátek (IgG, IgA) proti H. pylori (sérum, krev, moč, sliny) nejsou spolehlivé pro použití v běžné klinické praxi. **Souhlas:**

86,6 % (A+, 53,3 %; A, 20,0 %; A-, 13,3 %; D-, 6,7 %; D, 6,7 %). Stupeň průkazu: **vyšoký**.

Komentář

Sérologie není použitelná pro diagnostiku infekce a monitoraci eradikace pro nízkou specificitu a senzitivitu. Výpovědní hodnotu sérologie může zvýšit immunoblotting. IgG protilátky přetrvávají měsíce až roky po eradikaci, proto sérologie není použitelná pro klinickou praxi, svoje místo má stále pouze v epidemiologických studiích.

Doporučení 11: Po skončení anisekreční terapie je doporučeno počkat alespoň 2 týdny, dále pak 4 týdny po skončení ATB terapie před provedením jak endoskopického vyšetření a biopsie, tak neinvazivních testů (¹³C dechový test, antigen ve stolici) pro stanovení infekce H. pylori. **Souhlas: 100 %** (A+, 46,7%; A, 24%; A-, 13,3 %). Stupeň průkazu: **vyšoký**.

Komentář

Studie u dospělých ukazují, že ATB a blokátory protonové pumpy (PPI) způsobují falešně negativní výsledky (15). Údaje v dětském věku nejsou zatím jednoznačné.

C: Kdo by měl být léčen

Doporučení 12: V přítomnosti H. pylori-pozitivní peptické vředové choroby eradikace infekce H. pylori je vždy doporučena a představuje jednoznačný důvod a obligátní indikaci. **Souhlas: 100 %** (A+, 78,6%; A, 14,3%; A-, 7,1 %). Stupeň průkazu: **vyšoký**.

Komentář

Meta-analytické studie u dospělých potvrzují, že eradikace H. pylori u pacientů s peptickou vředovou chorobou významným způsobem snižuje relaps vředové choroby a recidivu krvácení peptického vředu (9). Pediatrické studie také prokazují, že u vředové choroby je frekvence opakovaných relapsů bez léčby infekce H. pylori vysoká (7, 12). Vředová choroba u dětí s infekcí H. pylori je obligátní indikací pro eradikaci infekce a recidivám vředu možno předejít vyléčením infekce, přes rozdíly v etiologii, klinických projevech a frekvenci vředové choroby u dětí ve srovnání s dospělými (6). Indikace pro eradikaci platí také pro vyléčené slizniční vředy nebo anamnestické údaje o vředové chorobě.

Doporučení 13: V případě, že infekce H. pylori je stanovena histopatologicky při chybění vředové choroby, je možno uvažovat o eradikaci infekce. **Souhlas: 78,6 %** (A+, 28,6%; A, 50,0%; D-, 21,4 %). Stupeň průkazu: **nížký**.

Komentář

Obraz symptomatické H. pylori pozitivní gastritidy při absenci vředové choroby při diagnostické endoskopii provedené pro bolesti břicha a dyspeptické symptomy je stále velké dilema v běžné klinické praxi z hlediska doporučení eradikace infekce (viz také doporučení a komentář 1, 2, 3). V současnosti nemáme dostatečné údaje prokazující vztah

mezi klinickou symptomatologií a H. pylori pozitivní gastritidou bez přítomnosti vředové choroby (1, 10, 14, 24). U dospělé populace se ukazuje, že eliminace infekce H. pylori ovlivňuje symptomy u malé části populace s dyspeptickými projevy bez vředové choroby (10–15 %) (15). V běžné praxi je proto rozhodnutí o léčbě H. pylori-pozitivní gastritidy se symptomy bez duodenálního nebo žaludečního vředu v této situaci předmětem:

- posouzení celé problematiky klinikem,
- rozvahy a debaty s pacientem a rodiči,
- dostupných výsledků epidemiologických a intervenčních studií,
- prokázaný vztah H. pylori k jiným chorobám,
- údaje o progresivním zhoršení gastritidy u asymptomatických dětí.

Celý tento proces však není zatím plně objasněn a rozhodnutí o terapii u dětí se symptomy při chronické gastritidě, v takovém případě je stále předmětem různých diskusí a problém není dosud vyřešen. Zcela jistě bude vyžadovat provedení dobře hodnotitelných, prospektivních, dvojité slepých randomizovaných studií.

Doporučení 14: “a test and treat” strategie (testovat a léčit) strategie není u dětí doporučena. **Souhlas: 80 %** (A+, 46,7 %; A, 20,0 %; A–, 13,3 %; D–, 13,3 %, D, 6,7 %). Stupeň průkazu: **střední**.

Komentář

Cílem diagnostiky u dětí je vždy diagnóza a určení příčiny klinických symptomů. Podle definice („a test and treat strategy“), jde pouze o detekci přítomnosti H. pylori infekce neinvazivními testy následované terapii v případě pozitivního testu. Tato informace u dětí však nepostihne celou problematiku z hlediska příčiny klinických projevů (viz doporučení 1, 2). Naše současná úroveň znalostí nepodporuje tento postup u dětí, naopak k některým současným doporučením u dospělých (6, 15).

Doporučení 15: Pro H. pylori pozitivní děti, u kterých jejich příbuzní v první linii onemocněli rakovinou žaludku, by měla být nabídnuta léčba. **Souhlas: 93,3 %** (A+, 20,0 %; A, 46,7 %; A–, 26,7 %; D+, 6,7 %). Stupeň průkazu: **nízký**.

Komentář

(Viz doporučení 3.)

D: Jaké jsou optimální léčebné postupy

Doporučení 16: Sledování ATB rezistence bakteriální infekce H. pylori u dětí a dospívajících je doporučeno v různých zemích a geografických oblastech. **Souhlas: 100 %** (A+, 60,0 %; A, 20,0 %; A–, 20,0 %). Stupeň průkazu: **neaplikovatelné**.

Komentář

Studie provedené v Evropě prokazuje zvyšující se rezistenci na klaritromycin a metronidazol dětí a dospělých (12, 26, 27). Údaje z USA u dětí a dospělých dokumentují

podobně vysokou resistencí na klaritromycin (6). Závěry studií potvrzují, že rezistence na antibiotika je důležitým faktorem úspěšnosti eradikační léčby (26). Citlivost *H. pylori* na různá ATB zatím není komplexně dostupná pro jednotlivé geografické oblasti, je však obecně doporučeno trvalé sledování rezistence a efektivní řízení empirické léčby s cílem zvýšit úspěšnost léčby.

Doporučení 17: Eradikační schéma první volby jsou kombinace: PPI + Amoxicillin+ klaritromycin, PPI + Amoxicillin + imidazol (metronidazol, tinidazol) nebo ranitidin-bismuthu citrát + amoxicillin+ klaritromycin/imidazole. Novým trendem je sekvenční terapie, která je také doporučena jako počáteční terapie v eradikaci infekce *H. pylori* u dětí nebo u infekce *H. pylori* s dvojitou resistencí na ATB. **Souhlas: 100 %** (A+, 35,7%; A, 40,0%; A-, 4,3 %). Stupeň průkazu: **střední**.

Komentář

Cílem terapie je více jak 90 % eradikace infekce *H. pylori* již v první fázi léčby, vysoká úspěšnost počáteční eradikace je současně prevencí vzniku ATB rezistence a šíření rezistentních kmenů v populaci. Snižující se úspěšnost eradikace při užití trojkombinace léků vedla ke vzniku alternativních léčebných možností jako první volbu v léčbě. Jedná se o relativně dobře propracovanou **sekvenční terapii**, která zahrnuje 5 dní kombinace PPI (omeprazol) a amoxicillinu následováno 5 dny podávání PPI v kombinaci s klaritromycinem a imidazolem (7, 8, 27).

Doporučení 18: Trvání eradikace za použití trojkombinace je 7 až 14 dní, je však nezbytné také uvažovat o ceně, spolupráci pacienta a vedlejších účincích léků. **Souhlas: 93,3 %** (A+, 26,7%; A, 40,0%; A-, 26,7%; D-, 6,7 %). Stupeň průkazu: **střední**.

Doporučení 19: Spolehlivý neinvazivní test po skončení eradikace je doporučeno provést alespoň 4–8 týdnů po skončení léčby. **Souhlas 93,3 %** (A+, 53,3%; A, 26,7%; A-, 13,3%; D-, 6,7 %). Stupeň průkazu: **nízký**.

Komentář

U dětí s klinickými příznaky úspěch léčby by měl být vždy prokázán, protože vymizení příznaků nepotvrzuje vymizení infekce (1, 3, 4, 14). V případě peptické vředové choroby kontrola úspěšnosti eradikace je zcela obligátní, protože neúspěšná terapie je důvodem pro opakování eradikační léčby. Spolehlivé neinvazivní testy k monitoraci úspěšné eradikace jsou (¹³C-dechový test, antigen *H. pylori* ve stolici) (27). Provedení endoskopie je nezbytné pouze v případě, jestliže je endoskopie nezbytná z diferenciálně diagnostického hlediska vředů (eozinofilní gastroenteropatie, m. Crohn, léky) nebo jestliže je nutné provést biopsii žaludeční sliznice pro bakteriologické a kulturační vyšetření a stanovení citlivosti na ATB.

Doporučení 20: Testování citlivosti na klaritromycin je doporučeno před počáteční trojkombinací založenou na klaritromycinu v oblastech populací se známou vysokou

rezistencí (>20%) bakterie *H. pylori* u dětí a dospívajících. **Souhlas: 93,3 %** (A+, 33,3%; A, 40,0%; A-, 20,0%; D-, 6,7 %). Stupeň průkazu: **střední**.

Komentář

Rezistence vůči klaritromycinu nepříznivě ovlivňuje úspěch eradikace u dětí (10, 26). V České republice jsme prokázali v jedné naší studii poměrně vysokou rezistenci vůči klaritromycinu u dětí, asi v 21,5 % (19). S tím souvisí skutečnost, že studie v dětském věku jednoznačně potvrzují, že terapie dle citlivosti na ATB zvyšuje úspěšnost terapie (10, 12). Standardní trojkombinace aplikovaná dle ATB citlivosti zvyšuje úspěšnost eradikace až na 93 %. V oblastech, kde je vysoká rezistence na klaritromycin (>20 %), před ATB léčbou by měla být provedena citlivost a stanovit adekvátní eradikační terapii s cílem zvýšit účinnost léčby (12, 13, 26). Podle všech výše uvedených literárních údajů a dostupných výsledků v České republice soudíme, že právě tento postup bude stále více aplikovatelný také v naší dětské populaci v České republice při terapii infekce *H. pylori*.

Doporučení 21: Při selhání eradikační terapie připadají v úvahu tři následující možnosti dalšího postupu: a) provést endoskopii a kultivaci žaludeční sliznice se stanovením ATB citlivosti s alternativní volbou ATB, pokud nebylo provedeno před léčbou, b) provedení fluorescence in situ hybridization (FISH) se stanovením citlivosti na klaritromycin, pokud nebylo provedeno před léčbou, c) modifikovat schémata v terapii ATB (zvolit různé kombinace antibiotik včetně vizmutu a/nebo zvýšení dávky a/nebo trvání ATB terapie). **Souhlas: 100 %** (A+, 28,6%; A, 42,9%; A-, 28,6 %). Stupeň průkazu: **neaplikovatelné**.

Komentář

Selhání eradikační terapie může být důsledkem neadekvátní spolupráce nebo ATB rezistence. V případě, že je dostupná primární kultivace s ATB citlivostí je možno použít terapii druhé volby („second line therapy“) zaměřenou podle původní ATB citlivosti. Jestliže primární kultivace a citlivost nejsou dostupné, volba terapie druhé volby („second line therapy“) je založena na původní primární léčbě, s cílem vyhnout se podání antibiotik dříve použitých (4, 7, 10, 26). Příkladem může být náhrada klaritromycinu metronidazolem. V případě, že není možná primární kultivace a nejsou dostupné údaje, jsou doporučena jako terapie druhé volby nebo záchranná terapie („second line therapy“) následující schémata (7):

- čtyřkombinace: PPI (omeprazole) + klaritromycin + amoxicillin + soli vizmutu. Jako nedostatek je možno považovat složité dávkování a univerzální nedostupnost solí vizmutu u dětí,
- trojkombinace: PPI (omeprazole) + levofloxacin (Moxifloxacin, Ciprofloxacin) + amoxicillin. V poslední době se pozoruje zvyšující se rezistence na chinolony.

Hlavní omezení terapie v denní klinické praxi jsou; praktická dostupnost kultivace v běžné klinické praxi, testování ATB citlivosti a také ekonomická stránka.

ZÁVĚR

Kritické období pro vznik infekce *H. pylori* je dětský věk. *H. pylori* hraje pravděpodobně roli ve vzniku různých onemocnění, pouze u malé části chorob je však prokázán přímý kauzální vztah. Testování infekce a prospěch následné eradikace je doporučeno pouze u malé skupiny dětí s dobře definovanými chorobami a vztahem k infekci *H. pylori* (prospěch z diagnostiky a následné terapie). Současná klinická doporučení jsou založena na aktuálních, nejlépe dostupných průkazech a závěrech expertních skupin s ohledem na diagnostiku a následnou terapii u dětí s *H. pylori* infekcí v Evropě a Severní Americe, vypracované na základě rigorózního procesu podle současných znalostí (ESPGHAN, NASPGHAN). Cílem těchto doporučení je zlepšit péči o děti a dospívající s *H. pylori* infekcí a poskytnout praktické vodítko pro klinickou praxi. Znalosti o tom, jaké má infekce *H. pylori* důsledky v dětském věku se neustále rozšiřují a jsou předmětem nových poznatků a studií. Tato doporučení bude určitě třeba v budoucnosti dále upravit, doplnit a aktuálně upravovat tak, aby odrážela současný stav znalostí.

Poděkování

Tato práce byla podporována výzkumným záměrem P36 PRVOUK.

SOUHRN

H. pylori je hlavní příčinou chronické aktivní gastritidy a peptických vředů žaludku a duodena u dětí. Dětský věk představuje kritické období pro nákazu touto infekcí. Zatímco pozorujeme nápadný pokles výskytu infekce v Evropě a Severní Americe, v jihovýchodních částech Evropy a Asii se stále jedná o velmi častou a důležitou infekci. *H. pylori* se považuje za příčinu jak onemocnění trávicího traktu, tak různých chorob mimo oblast gastroduodena. Pouze u malé části je však v současnosti prokázán kauzální vztah. Prospěch z diagnostiky a následné terapie je zatím prokázán jen u malé části dětí s dobře definovaným vztahem mezi infekcí *H. pylori* a některými chorobami. V této práci jsou shrnuta současná klinická doporučení podle nejlépe dostupných průkazů a závěrů expertních skupin (ESPGHAN, NASPGHAN) s ohledem na opatření a léčbu u dětí infikovaných *H. pylori* infekcí v Evropě a Severní Americe vypracované na základě rigorózního procesu kritické analýzy objektivních publikovaných údajů. Cílem všech 21 doporučení je zlepšit péči o děti a dospívající s infekcí *H. pylori* a současně poskytnout vodítko pro klinickou praxi, koho testovat, jaké testy použít, koho léčit a jakým způsobem infekci eradikovat. Znalosti o symptomatologii, klinickém dopadu a terapii infekce *H. pylori* u dětí jsou předmětem nových výzkumů, doporučení bude nezbytné v budoucnosti upravovat a doplňovat tak, aby odrážela současný stav znalostí.

Clinical practice and guidelines with regard to the management of gastric Helicobacter pylori infection in pediatric age

SUMMARY

H. pylori infection is recognized as one of the most important pathogens involved in chronic active gastritis and primary peptic ulcers in pediatric population. Approximately fifty percent of the world population is infected with H. pylori with the highest prevalence rates in developing countries. H. pylori infection is acquired predominantly during childhood, mostly in subjects during the first years of age. There is a decline in the prevalence of this infection in Europe, however, the infection is still very common in developing countries and Asia. Clinical manifestations of H. pylori infection have been focus of attention for more than decades, however, a specific clinical picture has not yet been defined. This paper overviews the latest knowledge and evidence-based updated guidelines related to a rigorous standardized process in order to provide clinical recommendations in the four areas of clinical practice: who to test, how to test, who to treat and how to treat. This document depicts the best available updated evidence and expert opinions (ESPGHAN, NASPGHAN). The objective of these 21 recommendations is to improve the care of children infected with H. pylori bacterial infection regarding clinical symptoms, diagnostic criteria and treatment options for H. pylori infection in childhood. As the clinical implications of H. pylori infection in the pediatric population continue to evolve, these guidelines and recommendations will need to be updated in the future and warrants further elucidation.

LITERATURA

1. Ashorn M., Rago T., Kokkonen J. et al.: Symptomatic response to Helicobacter pylori eradication in children with recurrent abdominal pain: double blind randomized placebo-controlled trial. *J. Clin. Gastroenterol.* 38, 2004: 646–50. – 2. Atkins D., Best D. D., Briss P. A. et al.: Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 328, 2004: 1490. – 3. Azuma T., Ito Y., Suto H. et al.: The effect of Helicobacter pylori eradication therapy on dyspepsia symptoms in industrial workers in Japan. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 15, 2001: 805–11. – 4. Bode G., Rothenbacher D., Brenner H. et al.: Helicobacter pylori and abdominal symptoms: a population-based study among preschool children in southern Germany. *Pediatrics* 101, 1998: 634–7. – 5. Dore M. P., Fanciullini G., Tomasi P. A. et al.: Gastrointestinal symptoms and Helicobacter pylori infection in school-age children residing in Porto Torres, Sardinia, Italy. *Helicobacter* 17, 2012: 369–73. – 6. Elitsur Y., Dementieva Y. Y., Rewalt M. et al.: Helicobacter pylori infection rate decreases in symptomatic children: a retrospective analysis of 13 years (1993–2005) from a gastroenterology clinic in West Virginia. *J. Clin. Gastroenterol.* 43, 2009: 147–51. – 7. Ertem D.: Clinical practice: Helicobacter pylori infection in childhood. *Eur. J. Pediatr.* 2012; DOI 10.1007/s00431-012-1823-4. – 8. Gattam L., Vakil N., Leandro G., Di M. F., Vaira D.: Sequential therapy or triple therapy for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am. J. Gastroenterol.* 104, 2009: 3069–79. – 9. Huang J. Q., Sridhar S., Chen Y. et al.: Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterol.* 114, 1998: 1169–79. – 10. Khurana R., Fischbach L., Chiba N. et al.: Meta-analysis: Helicobacter pylori eradication treatment efficacy in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 25, 2007: 523–36. – 11. Kivi M., Tindberg

Y., Sorberg M. et al.: Concordance of *Helicobacter pylori* strains within families. *J. Clin. Microbiol.* 41, 2003: 5604–8. – 12. Koletzko S., Richy F., Bontems P. et al.: Prospective multicenter study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut.* 12, 2006: 1711–6. – 13. Koletzko S., Jones N. L., Goodman K. J. et al.: H. pylori Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 53, 2011: 230–243. – 14. Levine A., Milo T., Broide E. et al.: Influence of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux symptoms and epigastric pain in children and adolescents. *Pediatrics* 113, 2004: 54–8. – 15. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al.: Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 56, 2007: 772–81. – 16. Moyaert H., Franceschi F., Roccarina D. et al.: Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection: Other *Helicobacters*. *Helicobacter* 13 (Suppl. 1), 2008: 47–57. – 17. Ferreira A. C., Isomoto H., Moriyama M. et al.: *Helicobacter* and gastric malignancies. *Helicobacter* 13 (Suppl. 1), 2008: 28–34. – 18. Rasquin A., Di Lorenzo C., Forbes D. et al.: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterol.* 130, 2006: 1527–37. – 19. Sýkora J., Siala K., Varvařovská J. et al.: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children: a prospective population-based study from the Czech Republic. Application of a monoclonal-based antigen-in-stool enzyme immunoassay. *Helicobacter* 14, 2009: 286–297. – 20. Sýkora J., Valečková K., Amlerová J. et al.: Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: A prospective randomized double-blind study. *J. Clin. Gastroenterol.* 39, 2005: 692–698. – 21. Sýkora J., Rowland M.: *Helicobacter pylori* in Pediatrics. *Helicobacter* 16 (Suppl. 1), 2011: 59–64. – 22. Sýkora J., Pazdiora P., Varvařovská J. et al.: Současná epidemiologicko-klinická problematika infekce *Helicobacter pylori* v dětském věku. *Epidemiol., Mikrobiol., Imunol.* 55, 2006: 3–16. – 23. Sýkora J., Hejda V., Varvařovská J. et al.: *Helicobacter heilmannii* gastroduodenal disease and clinical aspects in children with dyspeptic symptoms. *Acta Paediat.* 93, 2004: 707–9. – 24. Tindberg Y., Byrem O., Blennow M., Granstrom M.: *Helicobacter pylori* infection and abdominal symptoms among Swedish school children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 41, 2005: 33–8. – 25. Tonkic A., Tonkic M., Lehours P. et al.: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 17 (Suppl. 1), 2012: 1–8. – 26. Vakil N., Vaira D.: Treatment for *Helicobacter pylori* infection: New challenges with antimicrobial resistance. *J. Clin. Gastroenterol.* 47, 2013: 383–8. – 27. Wu D. C., Wu I. C., Wang S. V. et al.: Comparison of stool enzyme immunoassay and immunochromatography method for detecting *Helicobacter pylori* antigens before and after eradication. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 56, 2006: 373–378.

Adresa autora: J. S., Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň