

Dr. Buzás György Miklós
IX. kerületi Szakrendelő Kft.
Budapest

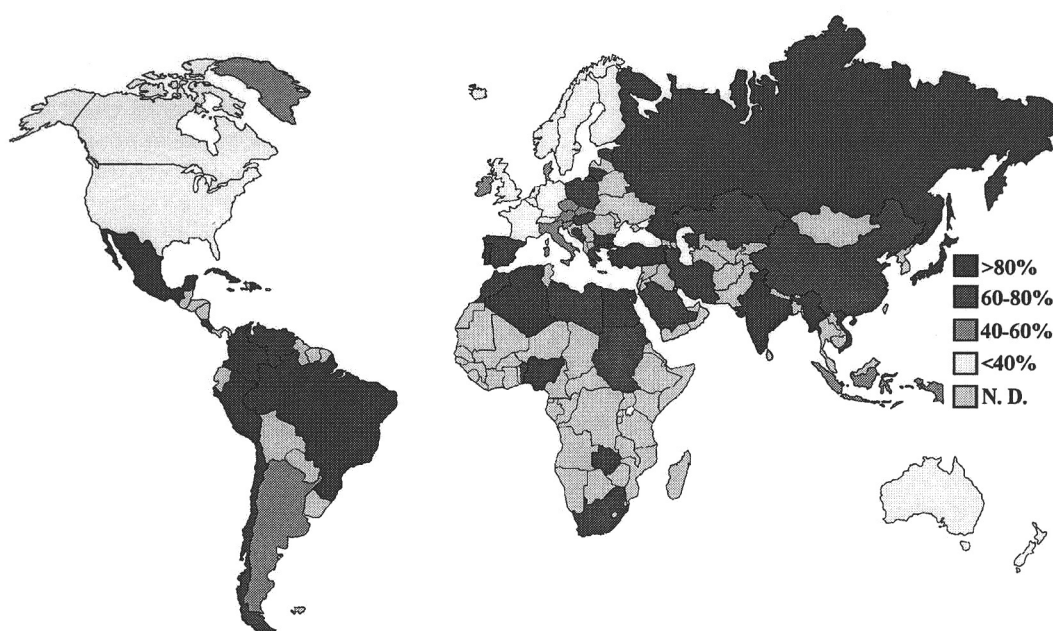
Helicobacter pylori

Bevezető

A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) témakör – különösen a Nobel díj 2005-ös odaítélése után – kikerült a gyakorló orvosok, de nem kutatók érdeklődésének középpontjából. A fontosabb ismeretek a szakmai és a laikus köztudatban elraktározódtak, helyenként elfelejtődtek: sokan véglegesen megoldottnak vélik a kérdést. Ezt jelzi a közlemények, kongresszusi előadások csökkenő száma is. Ennek ellenére 2007-ben is bőséges anyag állt rendelkezésünkre ahhoz, hogy az alábbi irodalmi áttekintést összeállítsuk. Törekvésünk az, hogy fontosabb témakörökbe osztva azokat a közleményeket ismertessük, amelyek újdonságot hoztak és szélesebb érdeklődésre számíthatnak, kerülve a Gastro Update előző köteteiben megjelent vagy más publikációk ismétlését: az irodalom amúgyis bővelkedik egymást átfedő összefoglalásokban. Fejezetünkben a hangsúlyt az európai országok eredményeire és a felvetődött gyakorlati kérdésekre helyeztük.

Epidemiológia

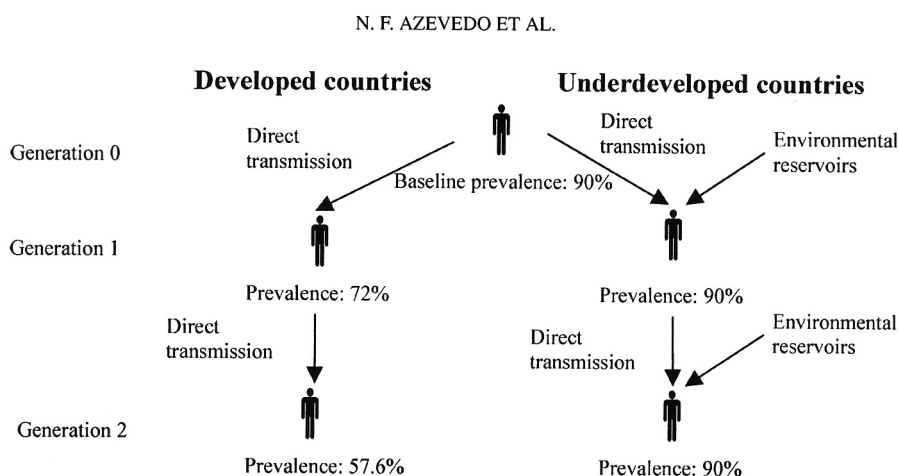
A *H. pylori* a világ legelterjedtebb fertőzése. Egy tanulmányban kimutatták, hogy a *H. pylori* törzsek genetikai változatossága fordítottan arányos a Kelet-afrikai régiótól való földrajzi távolsággal és feltételezték, hogy a baktérium kb. 58.000 éve jelenhetett meg, a mai ember kialakulásával, követve annak vándorlásait (1). Az utóbbi évek epidemiológiai tanulmányaiból kirajzolható a globális elterjedés mértéke (1. ábra) (2-4). A fejlett országokban a fertőzés prevalenciája alacsony: a svédországi Uppsalában 11%. Izlandon 36%, de Észtországban már 46% (5) és a fiatalabb nemzedékekben a fertőzés előfordulásának további csökkenése várható (4). A fertőzés gyakorisága Budapest egyes kerületeiben endoszkópos beteganyagban az 1989-1995 közötti 56,3%-ról 1999-2005 között 42,9%-ra csökkent és ezt részben az életkörülmények javulásával és a kiterjedt eradikációs tevékenységgel magyarázták (6). Ugyanakkor a II. Belgyógyászati klinika munkacsoportja azt észlelte, hogy 1995-2005 között a *H. pylori* incidenciája változatlan maradt, de a *H. pylori*-negatív peptikus fekély gyakorisága növeke-



1. ábra. A *Helicobacter pylori* fertőzés globális elterjedése (N.F.Azevedo és mtsai után)

dett (7), jelezvén, hogy ugyanazon területről is származhatnak egymásnak ellentmondó eredmények. Mindkét dolgot azonban nem az átlagos, hanem a beteg populációt képviseli. Az amerikai epidemiológus, *Amnon Sonnenberg* 6 országban (Dánia, Franciaország, Hollandia, Németország, Svájc, Spanyolország) azt észlelte, hogy a 1921-2004 között a fekély mortalitási adatokból készített születési kohorsz görbék lefutása azonos. Következtetése, hogy 80 év alatt az eltérő politikai-gazdasági rendszer és táplálkozási szokások ellenére a hasonló mortalitási adatok a *H. pylori* központi patogenetikai szerepére utalnak (8).

A *H. pylori* fertőzés terjedésének útvonalt 2007-ben újraértékelték. A hagyományosan elismert oro-orális, gastro-orális és fecalis-orális terjedés mellett a szoptatás, a jatrogén terjesztés (modern időkben az endoszkópia, régebben a gastroduodenalis szondázás), a zoonózisok illetve a vízzel és egyes élelmiszerekkel (pld. friss zöldség) történő terjedés is. Az útvonalak relatív szerepe országonként változó. Feltételezik, hogy a fertőzések 80%-a gastro-orális úton (családi, óvodai, iskolai közösségekben), 20%-a környezeti tényezők útján keletkezik: fejlett országokban a jó higiénie révén a gastro-orális terjedés csökken, a környezeti rezervoárokat felszámolják, így a fertőzés prevalenciája generációnként csökken, fejletlen országokban azonban persistál. E folyamat modellezése a 2. ábrán látható (4). Mivel a konszenzusok értelmében az eradikációs kezelést csak a fertőzött egyének töredékében végzik el, a *H. pylori* prevalenciájának csökkenése a fejlett országokban elsősorban a jó életkörülményeknek és kisebb mértékben az eradikációnak köszönhető.



2. ábra. A *Helicobacter pylori* fertőzés terjedésének matematikai modellje. Feltételezve, hogy az alappopulációban a fertőzés prevalenciája 90% és a esetek 80%-ban gastro-orális, 20%-ban környezeti úton terjed, a prevalencia fejlett országokban nemzedékenként csökken, a fejletlen országokban változatlan marad.

Gyomorcarcinoma

Az utóbbi években kiterjedten kutatják a csontvelő- illetve periférikus eredetű őssejtek szerepét a carcinogenezisben. Az őssejtek pluripotensek, azaz bármilyen irányban képesek differenciálódni, attól függően, hogy az ún. őssejt-fészkekből (*niche*) az őket körülvevő sejtektől és extracelluláris mátrixból milyen jelzéseket kapnak. Szerepükről az eddig érvényes gyomor carcinogenezis elméletének szerzője, a kolumbiai-amerikai *Pelayo Correa* írt összefoglaló közleményt (9). A daganatok olyan abnormális szerveknek tekinthetők, amelyeket többféle sejtípus alkot: ezeknek proliferációs kapacitása és differenciálódása változatos. Ezek között mutatták ki az ún. rák-őssejteket, amelyek képesek arra, hogy áthidalva a normális sejtnövekedés szabályozó mechanizmusait, önállóan differenciálódjanak és növekedjenek, elkerülve az apoptotikus programokat. Az őssejteknek szerepük lehet a colon (10) és hepatocelluláris carcinomában is (11). Az őssejtek lehetnek perifériás vagy csontvelő eredetűek. A perifériás őssejtek prospektív kimutatása az antrális gyomornyálkahártyából nem sikerült, így feltételezték, hogy a csontvelő eredetű őssejtek telepednek meg a gyomormirigyekben. Az őssejtek a fundus mirigyek középső részén, az antrális mirigyek distalis részén mutathatók ki, ezeken a területeken a leggyorsabb az élettani proliferáció. Egészséges nyálkahártyában az őssejtek ritkán tapadnak meg és környező

sejtekkel azonos fenotípusú és funkciójú sejtekké differenciálódnak. *H. pylori* fertőzésben kialakuló atrofias nyálkahártyában az elveszett sejtek helyett fokozott számú csontvelő eredetű őssejt telepszik meg, amelyek a gyulladásos környezetben egyrészt proliferálódni kezdenek, másrészt környező sejtekre mutagén hatásúak. A folyamatot leírták állatkísérletben. A C57BL/6 egértörzsben a *H. felis* gyomorrákot okoz: ez hasonló az emberi gyomorcarcinomához, de annál sokkal gyorsabb: a piciny állatokban néhány hónap alatt kialakul a gyomorrák. Az egerekben irradiációval a csontvelőt elpusztították, majd azonos törzsből származó példányoktól csontvelő-átültetést kaptak. Az immunfunkciók visszaállása után az egereket megfertőzték *H. felis* baktériummal és különböző módszerekkel figyelték az őssejtek megjelenését a gyomor nyálkahártyájában (β -galaktozidáz, 6- β -actin fluoreszcens festése, cytokeratin, CD45, X és Y kromoszóma meghatározás fluoreszcens in situ hibridizációval). Kimutatták, hogy a kontroll állatokban a csontvelő őssejtek megjelenése a gyomor nyálkahártyában ritka, míg a fertőzött állatokban a gyulladás következtében fellépő fokozott sejtproliferáció helyébe az őssejtek telepednek, amelyek később a krónikus gyulladás következtében daganatos irányban differenciálódnak. Az elmélet és a kísérlet elegáns, de egyelőre nem ítéltető meg, lesz-e a gyakorlatban is hasznosítható következménye őssejt-ellenes terápia formájában.

Bár a *H. pylori* és a gyomor carcinoma összefüggése tisztázottnak tekinthető, a populációs szintű eradikáció kezelés megelőzés céljából továbbra sem javasolt.

Az utóbbi években több populációban kimutatták, hogy egyes citokin gének polimorfizmusa növeli a gyomorrák kockázatát. Spanyol munkacsoport 404 carcinomás és 404 kontroll, egyénben meghatározta a pro-inflammatorikus (interleukin 1B, TNF α , lymphotoxin a, interleukin 12p40) és antiinflammatorikus (interleukin 4, 1RN, 10, transforming növekedési factor B1) polimorfizmusát és egy esetben sem találtak összefüggést a gyomorcarcinoma fokozott kockázatával, amely továbbra is a cagA pozitív *H. pylori* törzsszel, (esélyhányados 2,54, KT: 1,677-3,66), a dohányzással (esélyhányados: 1,91, KT: 1,25-2,93) és a családban előforduló gyomorrakkal (esélyhányados 3,67, KT: 2,01-6,71) függ össze (12). A nagyszámú beteganyagból szerzett tapasztalat azt sugallja, hogy a citokin gének polimorfizmusa és a gyomorrák kockázata közti kapcsolat távolról sem olyan szoros, mint ahogy azt a kisebb, más populációkon végzett tanulmányok mutatták.

MALT lymphoma

Az extranodális marginális B-sejtes lymphoma 4 kromoszóma transzlokációja révén alakult ki; ezek közül a t(11;18)(q21;q21) egy funkcionális AP12-MALT1 fúziós transzszkripciót okoz, a másik három az immunoglobulin géneken okoz transzlokációkat. Mindezek a nukleáris kappa B faktor (NF- κ B) aktivációjához vezetnek, amely onkogén folyamatokat indít be. A kromoszóma eltérések gyakorisága MALT lymphomában 15-24% Európában, 5% az USA-ban 21% Japánban. A távol-keleti országban 90 MALT esetben határozták meg a in situ hibridizációval a kromoszóma eltéréseket és azt észlelték, hogy az t(11;18) transzlokáció jelenléte rossz prognózissal jár: ezekben az esetekben a *H. pylori* eradikációja nem vezet a lymphoma regressziójához és a túlélés rövidebb. A tanulmány szép példája annak, hogyan lehet beépíteni a genetikai kutatásokat a klinikai gyakorlatba (13).

Konszenzusok

A *H. pylori* fertőzés diagnózisa és kezelése nemzetközi és nemzeti szakértő csoportok által kidolgozott konszenzusok alapján történik. A Maastricht III európai konszenzus 2005-ben született, de csak 2007-ben közzétették (14), az amerikai szakmai kollégium új állásfoglalása is ebben az évben jelent meg (15). A Maastricht III ülésen 26 országból 50 szakértővel áttekintették az amerikai, japán, kínai, az európai útmutatókat és a legújabb közleményeket, meghatározták a bizonyítékok és javaslatok fokozatát, majd az adatokat szavazásra bocsátották. Konszenzust azon kérdésekben értek el, ahol a szakértők >70%-a egyetértett. A konszenzus újrafogalmazta a *H. pylori*-ellenes kezelés indikációit: az erősen ajánlott indikációk azonosak maradtak az előző konszenzussal, az ajánlott indikációkat árnyaltabban fogalmazták meg (1. táblázat) Az amerikai gasztroenterológiai kollégium állásfoglalásában a hangsúlyt a gazdaságosságra helyezik és továbbra is a 10-14 napos hármas kezelések mellett törnek lándzsát (15).

Olaszországban a Maastricht III ajánlásokat a helyi *H. pylori* prevalencia, gyomorrák- és lymphoma incidencia, diagnosztikai és terápiás lehetőségek szerint igyekeztek módosítani, de az ún. Cervia II munkacsoport főbb ajánlásai lényegében nem különböznek az európai állásfoglalástól (16). 2007-es német gasztroenterológiai tankönyvben *Peter Malfertheiner* fentiekén túl szakértőként javasolja az eradikációt *H. pylori* pozitív Crohn betegségben, a lymphocytás és preatrofikus autoimmun gastritisben és az ún. carcinoma-fenotípusú corpus gastritisben (17).

Erős ajánlott indikációk	<i>A bizonyíték szintje¹</i>	<i>A javaslat fokozata²</i>
Gyomor-és nyombélfekély (aktív/inaktív, szövődményes)	1a	A
MALT lymphoma 1.stádium	1c	A
Atrophiás gastritis	2a	B
Gyomorrák rezekciója/mukozektomia után	3b	B
Gyomorrákos beteg elsőfokú rokona	3b	B
A beteg kívánságára, teljeskörű tájékoztatás után	5	A
Ajánlott indikációk		
Kivizsgált, <i>H. pylori</i> pozitív funkcionális dyspepsia	1a	A
Nem kivizsgált funkcionális dyspepsia, „teszteld és kezeld” stratégia alapján	1a	A
A „teszteld és kezeld” stratégia hatékonysága alacsony olyan lakosságban, amelyben a <i>H. pylori</i> prevalenciája alacsony és empirikus savgátló, kezelés ajánlott	2a	B
A <i>H. pylori</i> eradikáció nem okoz reflux betegséget	1b	A
GERD-ben a <i>H. pylori</i> rutinszerű tesztelése nem indokolt.	1b	A
Hosszú idejű PPI kezelés során <i>H. pylori</i> tesztelés javasolt	2b	B
Hosszú idejű NSAID kezelés során fekélybetegekben a PPI hatásosabb mint az eradikáció a fekélyes recidiva/vérzés megelőzésében	1b	A
Az eradikáció indokolt NSAID-ok krónikus szedése esetén, de csak részben előzi meg a fekélyt	1b	A
Naív NSAID szedés esetén az eradikáció megelőzi a fekélyt kialakulását és a vérzést	1b	A

1. táblázat. A Maastricht III konszenzus javaslatok a *Helicobacter pylori* fertőzés kezelésére.

^{1/} **1a:** randomizált, jól tervezett kontrollált tanulmányok homogén adatbázisának szisztematikus áttekintése; **1b:** egyedi randomizált tanulmányok amelyekben az eredmények konfidenciatarományja keskeny; **1c:** nem kontrollált tanulmányok; **2a:** Homogén kohorsz tanulmányok szisztematikus áttekintése; **2b:** egyedi kohorsz és gyengén tervezett randomizált tanulmányok; **2c:** nem kontrollált kohorsz/ökológiai tanulmányok; **3a:** Homogén eset-kontroll tanulmányok aszisztematikus áttekintése; **3b:** egyéni eset-kontroll sorozatok; **4:** esetsorozatok, gyengén tervezett eset-kontroll tanulmány; **5:** Szakértői vélemények.

^{2/} **A:** erősen ajánlott; **B:** ajánlott;

Diagnosztika

Új diagnosztikai módszer 2007-ben nem született. A Maastricht III konszenzus az alábbi álláspontokat képviseli (14):

a. Szerológiai vizsgálat csak olyan esetekben javasolt, ahol az aktív fertőzést detektáló módszerek álnegatívak (vérző fekély, atrophiás gastritis, MALT lymphoma, PPI vagy antibiotikum szedése). Ha mégis sor kerül a vizsgálatra, az történjen validált teszttel, laboratóriumban és nem háziorvosi rendelőben. A *H. pylori* ellenes antitestek kimutatásának vizeletben és nyálban nincs helye a diagnosztikában.

b. Az endoszkópia során vett biopsziás mintából kimutatott pozitív ureáz gyors teszt elégséges az eradikációs kezelés elkezdéséhez;

c. Az eredményt 6 héttel a kezelés után kilégzési teszttel vagy székletből monoklonális antitest alkalmazásával kell ellenőrizni.

d. A CagA, VacA, OipA, SabA patogenetikai tényezők és a gazdaszervezet genetikai polimorfizmusának kimutatása nem javasolt a *H. pylori* fertőzés kezelésében: ez kutatási feladat.

Ami feltétlenül ajánlott beható tanulmányozásra, az *Francis Mégraud* professzor 40 oldalas összefoglaló közleménye a *H. pylori* diagnosztikáról, amelyben 600 referencia alapján számtalan olyan trükköt és tippet leír, amelyek hasznosak a diagnosztikai módszerek optimalizálásában és a pontosság növelésében. Tanulságos olvasmány gasztroenterológusok, mikrobiológusok, laboratóriumi és háziorvosok részére is (18).

A diagnosztika sarkalatos pontja a precancerosus állapotok és elváltozások előrejelzése. Ezt Finnországban az ún. Gastro-Panel végzésével oldják meg, ennek során egy szerológiai mintából meghatározzák a pepsinogén I, II, a gastrin 17 és a *H. pylori* IgG és IgA szintet, az értékekből következtetve az atrofiás gastritis jelenlétére (19). A szerológiai biopsziának is nevezett teszt elterjedésre vár: az Egyesült Államokban maga *David Y. Graham* népszerűsíti.

Saját diagnosztikai dolgozatunkban azt mutattuk ki, hogy a kilégzési teszt értéke (DOB%) a sikertelen első, második és harmadik eradikációs kezelés után fokozatosan növekszik és fordítottan arányos az eradikációval (20). A jelenség a bakteriális ureáz aktivitásának növekedésére utal és magyarázata mikrobiológusokra vár. Javaslatunk, hogy magas kilégzési értékek esetében (>20-25 DOB %) a standard hármas kezelés helyett négyes kombinációt, annak sikertelensége esetén pedig szekvenciális vagy alternatív kezelést adjunk. Ezzel ellentétben olasz tanulmányban nem találtak összefüggést a kezelés előtti DOB% érték és az eradikáció aránya között (21), de a két tanulmány tervezése eltérő.

Metaanalízisek

A *H. pylori* felfedezését követő információrobbanás kiváló táptalaja lett a metaanalíziseknek: a MEDLINE 268 szisztematikus áttekintést és metaanalízist tartalmaz. 2007-ben is a fertőzés számos aspektusát elemezték.

A *H. pylori* fertőzés és a korai gyomorrák kapcsolatát kanadai munkacsoport értékelte ki (22), kimutatva hogy a fertőzés szignifikánsan gyakoribb (87,3 vs. 61,4%) korai carcinoma esetekben, az esélyhányados 3,48 (95% konfidencia tartomány: 2,34-4,61) volt, de az adatok heterogenitása miatt újabb, eset-kontroll tanulmányokat javasoltak, amelyek kimutatják a fertőzés hatásméretét a korai gyomorcarcinoma keletkezésében.

Görög metanalízisben a *H. pylori* és a nyelőcsőrák kapcsolatát elemezték. Eredményeik szerint fordított az arány a nyelőcső adenocarcinoma és a fertőzöttség között. A súlyozott esélyhányados az összes *H. pylori* esetekben 0,52 (KT:0,37-0,73), a CagA pozitív esetekben 0,51 (KT:0,31-0,82), Barrett oesophagus esetekben 0,64 (0,43-0,94). Nem találtak hasonló összefüggést a laphámcarcinoma és a *H. pylori* között. Az eredmények a *H. pylori* esetleges védő hatását tételezik fel a nyelőcső adenocarcinomájával szemben (23).

Japán metaanalízisben az eradikáció szerepét tanulmányozták az NSAID kezelés alatt keletkező peptikus fekély megelőzésében. Új adatként kimutatták, hogy a fekély incidenciája 61,1x növekszik *H. pylori* fertőzött, NSAID-okat is szedő betegnél szemben a *H. pylori*-negatív, gyulladásgátlókat nem szedő betegekkel (24), egyébként eredményük egyezik azzal az ismert adattal, hogy a protonpumpa gátlók eredményesebbek az eradikációnál a fekélyes recidívák és vérzések megelőzésében (14).

Kínai metaanalízisben az eradikációs kezelés szignifikánsan jobban javította a funkcionális dyspepsia tüneteit mint a H₂ blokkoló vagy PPI kezelés (esélyhányados: 3,61 (KT:2,62-4,98, p<0,0001) (25): ez ellentmond azon elemzéseknek, miszerint az eradikáció funkcionális dyspepsiában kevésbé gazdaságos, mint peptikus fekélyben, a number needed to treat (NNT) értéke az újabb és újabb kiértékelések szerint 14 (26). Valószínű azonban, hogy az interkulturális különbségek miatt a funkcionális dyspepsia szubjektív megélése Európában, Amerikában és Kínában különböző.

Az eradikációs kezelés hatásosságáról is született néhány metaanalízis. Kanadában a 10 napos clarithromycin+amoxicillin hármas kezelés 84%-ban, a PPI+amoxicillin+metronidazol 76%-ban, a PPI+bizmut+tetraciklin+metronidazol kúra 87%-ban volt hatásos (27).

Franco Bazzoli bolognai munkacsoportja az első vonalbeli PPI alapú hármas kezeléseket értékelte ki az időtartam függvényében. 21 randomizált tanulmányból 11 a 7 és 10 napos, 13 a 7 és 14 napos kezelést hasonlította össze. Sem a 7 és 10 napos, sem a 7 és 14 napos kezelések hatékonysága között

szignifikáns különbség nem volt (relatív kockázat: 1,07, KT:1,01-1,10, illetve 1,07, KT: 1,01-1,12). A peptikus fekély és funkcionális dyspepsia kezelésének eredményei nem különböztek. A 7 napos kezelés során a mellékhatások relatív kockázata 0,98 (KT:0,85-1,14) a 10 napos és 1,08 (KT:0,84-1,40) a 2 hetes kezeléssel szemben. Bár a dolgozat hiányossága, hogy 17 tanulmány módszertanilag gyenge volt, a szerzők következtetése az, hogy a kezelések meghosszabítása 7 napon túl nem vezet előnyhöz: az eredmény ellenkezik a 10-14 napos kezelések fokozott hatásosságát igazoló tanulmányokkal és jó példa arra, hogy a metaanalízisek nem végérvényesek: az idő haladásával azokat újra kell értékelni: gyakran az előző ismeretekkel ellenkező eredményeket kapunk (28) (Ehhez hozzájárulhat az is, hogy az antibiotikum rezisztencia növekedése miatt a kezelések hatásossága az utóbbi években csökkenő tendenciát mutat).

Az ún. szekvenciális terápiát 2000-ben olasz szerzők javasolták (10 napig 2x PPI+ 5 napig 2x1 gr amoxicillin + 5 napig 2x500 mg clarithromycin + 2x500 tinidazol). Az azóta eltelt időszakban 17 tanulmányban alkalmazták a kezelést. Szekvenciális terápiával 93,7%-os, a 7 napos standard kezeléssel 75,9%-os eradikációs arányt értek el 1805/1687 betegben ($p<0,001$); a szekvenciális kezelést 354/379 esetben 10 napos hármas kezeléssel összehasonlítva, az arány 93,4/ és 79,6% ($p<0,001$) volt. A PPI típusa és a diagnózis (peptikus fekély vagy funkcionális dyspepsia) nem befolyásolta az eredményeket. Mellékhatások az esetek 9,9%-ban jelentkeztek, a kezelést csupán 3 esetben (0,03%) kellett megszakítani (29). A tanulmányok Olaszországból származnak, ahol a clarithromycin rezisztencia igen magas, nemzetközi tapasztalat nincs; az amerikai konszenzus (14) helyi tapasztalat nélkül javasolja adását. Kicsoportos spanyol tanulmányban 90,7%-os eradikációt értek el (30). Az sem tisztázott, hogy a szekvenciális kezelés első, második vagy harmadik vonalbeli legyen, ezért további kiértékelése javasolt nemzetközi, kontrollált tanulmányokban.

A furazolidont már a *H. pylori* korszak előtt használták kínai szerzők a fekély kezelésében. Hármas kombinációban első kezelésként adva (PPI+furazolidon+egy másik antibiotikum) 76,6%-ban (KT:67,6-84,2%) eredményes, kontrollált tanulmányokban a standard hármas kezeléssel összehasonlítva az esélyhányados 2,34 (0,76-3,92) az utóbbi javára; a ranitidin bizmut citrát+furazolidon+egy antibiotikum kezelés 83,5%-ban (KT:74,0-93,2%), a négyes kombináció (PPI+furazolidon+bizmut+egy antibiotikum) 83,4%-ban (KT:67,8-89,9%) hatásos. Furazolidon tartalmú hármas és négyes kombinációk adásával a mellékhatások aránya 34,7%, standard kezelésekkel 28,0% ($p=0,024$). A furazolidon adag (200, 300 vagy 600 mg/nap) nem befolyásolta az eredményeket. Metronidazol rezisztens esetekben furazolidon tartalmú kombinációkkal 84,0%-os (KT:77-92%) eradikációt lehetett elérni. A tanulmányok túlnyomó többsége Kínából, Közép- és Dél-Amerikából származik, ahol a furazolidon olcsó és enterális fertőzésekre gyakran adott szer. Akárcsak évekkel ezelőtt a tetraciklin és a bizmut, Magyarországon a furazolidon nincs forgalomban (31), holott használható lenne.

Nem minden metaanalízis sikeres: a gyermekkorban végzett eradikációt 80 tanulmány alapján, 4436 eseten elemezték ki és a dolgozatok silány tervezése miatt értékelhetetlen, heterogén adathalmazt kaptak. Következtetésük, hogy mielőtt a gyermekkorú fertőzés kezelését nemzetközi konszenzusban rögzítenék, további jól tervezett, randomizált, placebo-kontrollált tanulmányokra van szükség. Az értékelhetetlen eredmények ellenére a neves szerzőcsoport munkáját színvonalas folyóiratban közölték (32). Hazai áttekintésben sem tettek konkrét javaslatot a gyermekkorú *H. pylori* fertőzés és peptikus fekély választandó eradikációs kezelésére (33).

Az antibiotikum rezisztencia kérdése

Az eradikációs kezelés sikeressége nagymértékben függ az adott *H. pylori* antibiotikum érzékenységétől. A rezisztencia nem állandó jelenség, hanem folyamatosan változik, így időszakosan újra kell értékelni, földrajzi régióként jelentősen változik (34). A legutóbbi, globális metaanalízisben 93 tanulmányból 10.178 esetet értékelték ki: a clarithromycin rezisztencia 35,6%-al, a nitroimidazol rezisztencia 26%-al csökkenti a hármas kezelések eredményességét, négyes kezelés során viszont ez az érték 12,7, illetve 14,0% (34). A 2. táblázatban az antibiotikum rezisztencia legújabb európai adatait közöljük (34-40). Az Maastricht III konszenzus álláspontja szerint azokban a régiókban, ahol a primér clarithromycin rezisztencia eléri a 15-20%-ot,

meggondolandó a makrolid alkalmazása első vonalbeli kezelésként és helyette metronidazol adása javasolt (14). Kérdés, hogy mi a teendő kettős (makrolid+nitroimidazol) kezelés esetén. A hazai clarithromycin rezisztencia a maga 17,3%-os értékével már benne van a jelzett értéktartományban, bár az adatok eloszlása változó: a fővárosban 17,3%, Szegeden 8,9%, Pécsen 26%-os arányt észleltek (37).

Ország	Időszak	Tanulmány típusa ¹	Módszer	Törzsek száma	C ² %	M %	T %	A %	L %
Primér rezisztencia									
Bulgária	1996-2004	E	Agardiffúzió	786	12,6	25,6	5,2	0,8-	-
Dánia	2001-2003	E	Korongdiffúzió	400	3	27	-	-	-
Finnország	2000-2002	MC	E-teszt	292	2	38	-	-	-
Hollandia	1997-2002	E	Korongdiffúzió	1127	1	14	-	-	-
Magyarország	2000-2006	M	FISH	775	17,3	-	-	-	-
Olaszország	2004-2005	E	TaqMan valós idejű PCR	178	21,3	-	-	-	30
Svédország	1998-2001	M	Agarhígítás	333	1,5	16,2	0,3-	-	-
Wales (Anglia)	2000-2003	E	E-teszt	363	7	24	-	-	-
Másodlagos rezisztencia									
Bulgária	1996-2002	E	Agar hígítás	137	36	81,6	-	-	-
Európa	1999-2002	MC	E-teszt	196	42	35	-	-	-
Magyarország	2000-2006	MC	FISH	448	49	-	-	-	-
			E-teszt	154	55,5	-	-	-	-

2. táblázat. A *Helicobacter pylori* antibiotikum-rezisztenciája európai országokban (33-38).

^{1/} E=egy centrumban végzett vizsgálatok, MC=multicentrikus vizsgálat

^{2/} C=clarithromycin, M=metronidazol, T=tetraciklin, A=amoxicillin, L=levofloxacin

Japánban megkísérelték farmakogenomikai alapon meghatározni az első választandó kezelést. Ebben a PPI adagját a 24 órás pH monitorozás és a beteg CYP2C19 genotípusa szerint határozták meg és minden esetben kiértékeltek az adott *H. pylori* törzs antibiotikum érzékenységet. Speciális módszerrel mind a CYP, mind *H. pylori* 23S RNA genotípusát egy biopsziás mintából határozták meg, amelyet előzőleg ureáz gyors tesztre is használtak! A 300 beteget randomizálták, az egyik csoport standard kezelést (2x30 mg lansoprazol, 2x1 gr amoxicillin, 2x750 mg, clarithromycin), a második csoport a farmakogenomikai adatok szerint módosított kezelést kapta (gyors metabolizálókban 3x30 mg lansoprazol, intermedier és lassú metabolizálókban 3x15 mg lansoprazol; clarithromycin rezisztenciában 4x500 mg amoxicillin 14 napig). Az eradikáció ITT alapon 70% (KT:62,2-77,2% volt az első és 96% (KT:91,5-98,2%) csoportban (p=0,001), a kezelési költség nem különbözött (669 illetve 659 \$) (39). A módszer egy lehetséges útja az eredmények optimalizálásának, de nem mindenütt hozzáférhető vizsgálatokat igényel. Az első kezelésre rezisztens esetekben második kezelésként csak 75%-os (KT: 19,4-99,4%) eredményt értek el (40).

Felismerve az antibiotikum rezisztencia fontosságát, *Francis Mégraud* és a British Medical Journal oktatási központja interaktív website-ot létesített, ahol a regisztráltak részére elérhetővé válnak a legújabb ismeretek, esetbemutatók. Érdeklődőknek a cím:

<http://gut.bmj.com/tutorials/collection.dtl> (36).

Az antibiotikum rezisztencia makacs volta miatt keresik a lehetőséget, hogy annak mechanizmusait megszüntessék. A szegedi egyetem Mikrobiológiai tanszékén végzett Ph.D. értekezésben sikerült a PPI hatású 1-/2-benzoxazol-3,3,3-trifluoro-2-propanon (TF18) vegyülettel a bakteriális motilitást gátolni mind clarithromycin érzékeny, mind rezisztens *H. pylori* törzsekben. Másrészt kimutatták, hogy a triciklikus vegyületek közé tartozó prometazin és trifluorperazin *Escherichia coli* törzsekben felfüggeszti a plazmid-mediálta rezisztenciát (41).

A harmadik kezelés dilemmái

Szemben az első és második vonalbeli kezeléssel, egyik konszenzus sem tesz konkrét javaslatot a harmadik kezelésre. A Maastricht III konszenzus szerint a harmadik kezelés előtt meg kell határozni az antibiotikum érzékenységet. Nem tisztázott, hogy szükséges-e harmadik kezelés végzése minden, az I. táblázatban feltüntetett vagy csak az "erősen ajánlott" indikációkban? Indokolt-e MALT lym-

phomában sikertelen első vonalbeli kezelés után második/harmadik kezeléssel múlatni az időt, amely alatt a betegség esetleg progrediál?

A harmadik kezelés összetevőit lehet az antibiotikum-érzékenység alapján vagy empirikusan összeállítani. A célzott és empirikus kezelés eredményei az előző években nem jeleztek meggyőző előnyt az antibiotikum-érzékenység meghatározás számára. A harmadik kezelést kiértékelő tanulmányok száma elenyésző, legalábbis az első/második kezelésekkel foglalkozó hatalmas számú közleményhez képest. Ennek oka statisztikai: 80%-os eradikációs arány mellett több mint 1500 beteget kell kezelni ahhoz, hogy kb. 70-80 beteg jusson harmadik kezelés sorsára; ez a becsült esetszám szükséges ahhoz, hogy két csoport eradikációs eredménye között 15%-os különbséget szignifikánsan ($p < 0,05$) ki lehessen mutatni. Következésképpen, kevés a randomizált tanulmány, a közlemények többsége nyílt, kiscsoportos, így magasabb evidencia szintjét nem éri el. A harmadik kezelésről metaanalízis még nem született. 2007-ben az alábbi kezelések javasolhatók:

a. Levofloxacin tartalmú hármas kombinációk. A levofloxacin hatékonynak bizonyult a *H. pylori* elsődleges és másodlagos kezelésében (42); a 2x20 mg omeprazol, 2x1000 mg amoxicillin+2x500 mg levofloxacin 10 napos adásával ITT alapon 60% (KT:50-70%), PP alapon 66%-os (KT:56-75%) eradikációt ér el. A rezisztencia növekedése a jövőben probléma lehet.

b. Furazolidon. tartalmú négyes kombinációkkal 148 beteget kezeltek 3 tanulmányban, a súlyozott eradikációs átlag 65,5% (KT:56,3-75,5%) volt. A furazolidon rezisztencia ritka (1,8-8%) és időben nem növekedett (31). Adását a 2005-ös brazil és dél-amerikai konszenzus mellett 2007-ben már *Malfertheiner* is javasolja az említett tankönyvben (17).

c. A rifabutint első kezelésként nem alkalmazzák, második kezelésként gyenge. Spanyol tanulmányban 92 betegnek 10 napig adtak harmadik kezelésként 2x40 mg pantoprazolt, 2x1000 mg amoxicillint és 2x150 mg rifabutint adtak 10 napig, az eradikáció ITT alapon 60,8% (KT:51-69,5%), PP alapon 62,2% (KT: 52,1-70,2%) volt (43). A rifabutin rezisztencia ritka és azt az *rpo* gén mutációi okozzák (17,33). A gyógyszer drága, a 30x150 mg kapszulás kiszerelés ára 158 euro. Magyarországon OGYI engedéllyel egyedi importra vagy külföldi gyógyszertárakból futárszolgálat útján szerezhető be.

A fenti adatokból is kitűnik, hogy az egymást követő eradikációs kezelések eredményessége csökkenő tendenciát mutat minden kombináció esetében: optimális séma nincs.

Új terápiás célpontok

A kutatási-fejlesztési irányok változása és kereskedelmi okok miatt új antibiotikumok kifejlesztése stagnál, így az elkövetkező években valószínű, nem fog olyan antibiotikum megjelenni, amely hatásosan bevethető a *H. pylori* ellenes kezelésbe.

A PPI+antibiotikum kombinációk hatásosságának korlátai olyan kutatásokhoz vezettek, amelyekben a *H. pylori* életképességéhez lényeges enzimek gátlása révén próbálják az eradikációt elérni.

A xantin-guanin-foszforibozil-transzferáz (XGPRT-áz) a *H. pylori* purin, pirimidin és piridin szintézisének kulcsenzime, tevékenységét a *gpt* gén határozza meg. Az enzim 153 aminosavat tartalmaz és filogenetikai elemzése kimutatta, hogy közös családba tartozik nemcsak a *Giardia lamblia*, *Toxoplasma gondii*, *Campylobacter jejuni* és *Wollinella succinogenes* de az emberi XGPRT-ázzal is. Ebből következik, hogy olyan szelektív gátló hatású vegyületet kell kifejleszteni, amelyek specifikusan bakteriális hatásúak, de nem az emberi enzimre hatnak (44).

A karboanhidrázt az ezredfordulón mutatták ki a *H. pylori*-ban. Az enzim nélkülözhetetlen a baktérium savas környezetben való akklimatizációjához (45). Savas környezetben ($pH < 4,0$) azon gének transzkripciója, amelyek *H. pylori* akklimatizációjában szerepet játszanak (*ureB*, *ureA*, *ure I*, *ureE*, *ure G*, *karboanhidráz*, *hidrogenáz* *hypN*, *hypA*) többszörösére növekszik. Ebből következik, hogy a karboanhidráz a *H. pylori* ellenes kezelés egyik potenciális célpontja lehet. A klasszikus karboanhidráz gátlók prototípusa, az acetazolamid, kiemelkedő fekélyellenes hatása ellenére mellékhatásai miatt ma már nem alkalmazható, így olasz-japán munkacsoport olyan szulfonamid és szulfamát analógokat szintetizált, amelyek szelektíven hatnak a bakteriális β -karboanhidrázra, amelynek emberi megfelelője nincs

(46). A kísérletek a számítógépes molekulatervezés és a struktúra-aktivitás kapcsolat kristallográfiás meghatározásának stádiumában vannak: az idő dönti el, újjáéled-e – új időknek új módszereivel – a peptikus fekély karboanhidráz-gátló kezelése.

A nitazoxanid a piruvát:ferrodoxin/ flavodoxin oxidoreduktáz (PFOR) nem kompetitív gátlószere. Széles spektrumú szer, parazita (*Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*) és bakteriális (*Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*) fertőzésekben használják. A PFOR gátlása a piruvát dekarboxilációját okozza, ezáltal megszakad az intraceluláris proton transzfer (47). (A nitazoxanid *H. pylori*-ellenes hatását *Francis Mégraud* már 1998-ban kimutatta; *Barry Marshall* 1993-ban monoterápiában alkalmazta és 20 betegben 0%-os eradikációt ért el. A vegyület ismételt kiértékelése jelenleg van folyamatban).

Mindhárom esetben olyan vegyületekről van szó, amelyek megkerülik a mutációkon alapuló rezisztenciát: amennyiben emberi alkalmazásra kerülnek, új utat nyithatnak az eradikációs kezelésben.

Extragastricus manifestációk

Mindnyájan emlékezünk arra az időszakra, amikor úgy vélték, a *H. pylori* fertőzés számos más, igen különböző betegséggel van kapcsolatban: ezeket összességükben extragastricus manifestációknak nevezték, listájuk terjedelmes, egyre bővülő (48). A túlzott propaganda hatására az elmúlt esztendőknben számtalan eradikációs kezelést végeztek olyan betegségekben, amelyekben a *H. pylori* fertőzés szerepe nem bizonyított: ezek prototípusa az urticaria. A Maastricht III konszenzus kimondja, hogy az eradikációs kezelés csak vashiányos anemiában és idiopathiás thrombocytopeniában (ITP) indokolt (14). Meta-regressziós vizsgálat szerint ITP-ben az eradikáció 788 betegben szignifikánsan növelte a thrombocytá számot (49).

Ennek ellenére a *H. pylori* extragastricus manifestációinak sora tovább bővül: újabb szerológiai tanulmányokban a krónikus bronchitis, bronchiectasia és TBC kapcsán merült fel hogy a fertőzés lényegesen gyakoribb, mint egészséges egyéneknben (50): Kínai szerzők pedig kimutatták, hogy a *H. pylori* kolonizálja az epehólyagot, ahol krónikus gyulladáshoz és az interleukin 1,6 és 8 szintjének emelkedéséhez és a fertőzött esetek 80%-ában gastricus metapláziához vezet (51). További feltételezett asszociációk: Alzheimer betegség, glaukoma, 2. típusú diabetes mellitusban a microalbuminuria amelyet a renális epiteliális sejtekkel való antigén mimikri okozhat (48).

Egy metaanalízisben 22 tanulmányból 1732 terhes nő szerológiai, szövettani, nyál- és széklet-vizsgálatának eredményét elemezték kimutatva, hogy *H. pylori* fertőzésben a hyperemesis gravidarum esélyhányadosa 0,55-10,93 (!!!!), de a tanulmányok 75%-a heterogén volt (52).

Magyar hozzájárulás, hogy a budapesti III. Belklinika immunológiai osztályán *Farkas Henriette*, *Füst György* és nemzetközi munkacsoportjuk kimutatta, hogy a *H. pylori* fertőzésnek szerepe lehet a hereditár angioneuroticus oedema (HANO) kiváltásában, így az eradikáció megelőzheti a rohamokat (53).

Szerencsére vannak negatív asszociációk is. Japánban 1953 egyetemista kérdőíves felmérésben vett részt és 777 esetben szerológiai vizsgálatot is végeztek. A rhinoconjunctivitis, az atopiás dermatitis, az urticaria és az asthma bronhiale gyakorisága 29,0%, 11,1%, 2,0% és 0,9% volt, a *H. pylori* gyakorisága 17,6% volt az allergiás és 11,4% a kontroll egyéneknél ($p=0,015$) (esélyhányados: 0,49, KT: 0,17-0,89) (54). New York-ban Martin Blaser és mtsa 7663 felnőtt egyéb *H. pylori* statusát és allergiás betegségeit értékelte ki. A cagA+ *H. pylori* fertőzés és a gyermekkori asthma között negatív összefüggést találtak (esélyhányados: 0,63, KT:0,43-0,93), úgyszintén az allergiás rhinitisben (esélyhányados 0,55, KT:0,37-0,82). Úgy tűnik tehát, hogy a gyermekkori *H. pylori* fertőzés csökkenti az asthma és az allergiás rhinitis kockázatát (55).

Mi történt Magyarországon 2007-ben?

Az elmúlt esztendőben a *H. pylori* kérdéskör számos hazai könyvben, konferencián, szimpozionon és közleményben került bemutatásra és megvitatásra. A *Tulassay Zsolt* szerkesztette *A belgyógyászat alapvonalai* (Medicina Könyvkiadó Rt.) tankönyvben Rácz István jegyzi a *H. pylori* fertőzésről szóló fejezetet, összefoglalva a legaktuálisabb ismereteket. Az év végére jelent meg *Rácz István és Timár Marietta* a SpringMed betegtájékoztató könyvsorozatban *A fekélybetegség és a Helicobacter pylori-fertőzöttség* c. könyv, amelyben a szerzők a betegek számára közérthetően mutatják be a peptikus

fekély és a fertőzés jellegzetességeit, majd "szókrateszi módon" válaszolnak a betegek által leggyakrabban feltett kérdésekre. A februári VI. Gasztroenterológiai Továbbképző tanfolyamon szintén Rácz István hívta fel a figyelmet a nem kezelt *H. pylori* fertőzés kockázataira, hangsúlyozva a későbbiekben kialakuló szövődményes fekélybetegség és a gyomorrák veszélyét. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság 49. Nagygyűlésén 7 dolgozatban mutatták be a *H. pylori* fertőzés incidenciájának alakulását 1995-2005 között, a clarithromycin rezisztencia növekedését, a vesereciensek, a HLA rendszer és a *H. pylori* kapcsolatát, az immunthrombocytopeniás betegek eradikációs kezelésének eredményeit. Az előző években szokásos poszter szekcióra azonban már nem tellett: ezzel utalunk a bevezetőben írottakra. Az amerikai Digestive Disease Week, az Európai Helicobacter Munkacsoport isztambuli és a párizsi európai gasztroenterológiai kongresszuson 7 magyar munkacsoport mutatott be dolgozatot. A 2007 novemberében rendezett Molekuláris Gasztroenterológia konferencián a citokinek és a gazdaszervezet receptorainak polimorfizmusáról, az eradikációs kezelés farmakogenetikájáról, a makrolid rezisztencia mechanizmusairól és az antrum erózió gastritisben észlelhető génexpressziós elváltozásokról értekeztek (56,57). A *H. pylori* szerepében kételkedők közül Mózsik Gyula pécsi munkacsoportja meghatározta a capsaicin, a calcitonin gén-szerű peptid és a P anyag (substance P) receptorok eloszlását 21 *H. pylori* pozitív és 30 negatív krónikus gastritis és funkcionális dyspepsiás betegben és azt észlelték, hogy mindegyik receptor expressziója növekszik a krónikus gyulladásban, függetlenül a *H. pylori* statustól. Következtetésük, hogy a capsaicin-érzékeny afferens idegeknek szerepük van a krónikus gastritis kialakulásában, de ebben a *H. pylori* nem oki tényező (58). *Garamszegi* és *mtsai* esetbemutatót közöltek gyomor micropneumatisáról: a ritka kórkép a *H. pylori* okozta atrofiás gastritisben és ischémiás nyálkahártyában jelentkezhet (59).

Összefoglalásképpen elmondható, hogy a *H. pylori* kutatás 2007-ben is eredményes évet zárt. Öröndetes, hogy több magyar munkacsoportnak sikerült kilépni hazai és nemzetközi porondra, egyeseknek impakt faktorról rendelkező folyóiratokban. (20, 31, 33, 41, 53, 56-59).

Rövidítések jegyzéke:

H. pylori. *Helicobacter pylori*; ITP: idiopathiás thrombocytopenia; ITT: intention-to-treat, kezelési szándék szerinti kezelés; KT: 95%-os konfidencia tartomány, MALT: mucosa-asszociált lymphoid szövet; NSAID: nem szteroid gyulladásgátló szer; OR: odds ratio=esélyhányados, PP: per protocol, protokoll szerinti kezelés; PPI: protonpumpa gátló.

Irodalom:

1. Linz, B., Ballous, F., Moodley, Y. és mtsai: An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007; 445:915-918.
2. Lehours, P., Yilmaz, O.: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007; 12: Supplement 1, 1-3.
3. Myrén, O.: *Helicobacter pylori* infection, peptic ulcer disease and gastric cancer, in: GI Epidemiology, szerk. N.J.Talley., G.Richard Locke III, Y.A.Saito, Blackwell Publishing, 2007; 124-142.
4. Azevedo, N.F., Guimarães, N., Figueiredo, C., Vieira, M.J.: A new model for the transmission of *Helicobacter pylori*: role of environmental reservoirs as gene pools to increase strain diversity. *Critical Reviews in Microbiology*, 2007; 33:157-169.
5. Thodleifsson, B., Asbjörndottir, H., Sigurjonsdottir, R.B. és mtsai: Seroprevalence of *Helicobacter pylori* and cagA antibodies in Iceland, Estonia and Sweden. *Scand.J.Infect. Dis.*, 2007; 39:683-689.
6. Takáts A., Egri G., Csiki Z. és mtsai: Significant decrease of the *Helicobacter pylori* infection in Budapest, Gut, 2007;56:Supplement III, A90.
7. Lakatos G., Herszényi L., Juhász M. és mtsai: The incidence of gastroduodenal ulcers, gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection between 1995 and 2005. MGT 49. Nagygyűlés, 2007;

- 109/A97. és Z.Gastroenterol., 2007;44:433/49.
8. *Sonnenberg, A.*: Time trends of ulcer mortality in Europe. *Gastroenterology*, 2007;132:2320-2327.
9. *Correa, P., Houghton, J.*: Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 007;133:659-672.
10. *Hagymási K., Molnár B., Sípos F., Galamb O., Tulassay Zs.*: A colorectalis rák kialakulásának összejtelmélete és összefüggése a molekuláris biológiai adatokkal. *Orv. Hetil.*, 2007;148:779-785.
11. *Wu, XZ, Yu, XH.*: Bone marrow cells: the source of hepatocellular carcinoma? *Med. Hypotheses*, 2007; 69:36-42.
12. *García-González, M.A., Lanas, A., Quintero, E. és mtsai*: Gastric cancer susceptibility is not linked to pro-and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms in whites: a nationwide multicenter study in Spain. *Am.J.Gastroenterol*, 2007;102: 1878-1892.
13. *Nakamura, S., Ye, H., Bacon, C.M. és mtsai*: Clinical impact of genetic alterations in gastric MALT lymphoma: a comprehensive analysis using interphase fluorescence in situ hybridization. *Gut*, 2007; 56:1358-1363.
14. *Malfertheiner, P., Mégraud, F., O'Morain, C. és mtsai*: Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*, 2007;56:772-781.
15. *Chey, D.W., Wong, B.C.*: Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Americamn College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am.J.Gastroenterol.*, 2007;102:1808-1825.
16. *Caselli, M., Zullo, A., Maconi, G. és mtsai*: "Cervia II Working Group Report 2006": guideline on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Italy. *Dig. Liver Dis.*, 2007;39:782-792.
17. *Malfertheiner, P., Vieth, M.*: Gastritis und Gastropathie, in: *Gastroenterologie*, szerk. J. F. Riemann, W. Fischbach, P. R. Golde, J. Mössner, Thieme Verlag, Stuttgart, 2007, I.kötet, 514-524.
18. *Mégraud, F., Lehours, P.*: *Helicobacter pylori* detection and susceptibility testing. *Clin Microbiol. Rev.*, 2007;20:280-322.
19. *Sipponen, P., Graham, D.Y.*: Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2007; 42: 2-10.
20. *Buzás Gy.M., Széles I.*: Interpretation of the ¹³C-urea breath test in the choice of second- and third-line eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J.Gastroenterol.*, 2008; 43:2.
21. *Zullo, A., Perna, F., Ricci, C. és mtsai*: ¹³C-urea breath test values and *Helicobacter pylori* eradication, *Dig.Dis. Sci.*, 2007;52:767-773.
22. *Wang, S., Yuan, Y., Hunt, R.H.*: The association between *Helicobacter pylori* infection and early gastric cancer: a meta-analysis. *Am.J.Gastroenterol.*, 2007;102: 1789-1798.
23. *Rokkas, T., Pistiolas, D., Sechopoulos, P. és mtsai*: Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007.11.6. (epub ahead of print).
24. *Shimada, T., Yamagata, M., Hiraishi, H.*: Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID-ulcers. *Nippon Rinsho*, 2007; 65: 1824-1829.
25. *Jin, X., Li, Y.M.*: Systematic review and meta-analysis from Chinese literature: the association between *Helicobacter pylori* eradication and improvement of functional dyspepsia. *Helicobacter* 2007; 12:541-546.
26. *Moayyedi, P.*: The health economics of *Helicobacter pylori* infection, *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2007; 21: 347-361.
27. *Rodgers. C., van Zanten,S.V.*: A meta-analysis of the success rate of *Helicobacter pylori* therapy in

- Canada. Can. J. Gastroenterol., 2007; 21: 295-300.
28. *Fuccio, L., Minardi, M.E., Zagari, R.M. és mtsai:* Meta-analysis: duration of first-lined proton-pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Ann. Intern.Med., 2007; 147: 553-562.
 29. *Zullo, A., De Francesco, V., Hassan, C. és mtsai:* The sequential therapy regimens for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. Gut, 2007; 56: 1353-1357.
 30. *Delgado, J.S., Margiotta, M., Gisbert, J.P. és mtsai:* Effectiveness of a 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. Gastroenterology, 2007; 132: Supplement 2, A112.
 31. *Buzás Gy. M., Józán J.:* Systematic review and meta-analysis: nitrofurantoin-based regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. J. Gastroenterol. Hepatol., 2007; 22: 1571-1581.
 32. *Khurana, R., Fischbach, L., Chiba, N. és mtsai:* Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication treatment efficacy in children. Aliment. Pharmacol. Ther., 2007; 25: 523-536.
 33. *Dezsőfi A., Arató A.:* Gasztroduodenális megbetegedések gyermekkorban. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. (magyar kiadás), 2007;11:161-165.
 34. *Vakil, N., Mégraud, F.:* Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. Gastroenterology, 2007; 133: 985-1001.
 35. *Fischbach, L., Evans, E.L.:* Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. Aliment. Pharmacol. Ther., 2007; 26: 343-357.
 36. *Mégraud, F.:* *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. Gut, 2007; 56: 1502.
 37. *Buzás Gy.M., Lotz G., Kiss A.:* A clarithromycin-rezisztencia magyarországi epidemiológiája *Helicobacter pylori* fertőzésben. Orv. Hetil., 2007; 148: 1461-1467.
 38. *De Francesco, V., Margiotta, M., Zullo, A. és mtsai:* Prevalence of primary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains over a 15 year period in Italy. J. Antimicrob. Chemother., 2007; 59: 783-785.
 39. *Perna, F., Zullo, A., Ricci, C. és mtsai:* Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: role of bacterial resistance. Dig. Liver Dis., 2007; 39: 1001-1005.
 40. *Furuta, H., Shirai, N., Kodairas, M. és mtsai:* Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori*. Clin.Pharmacol.Ther., 2007; 81: 521-528.
 41. *Spengler G.:* Attempts to reduce drug resistance of bacteria and cancer cells. Hung. Med. J., 2007; 1: 109-125.
 42. *Gisbert, J.P., Bermejo G., Castro-Fernandez, M. és mtsai:* Second-line rescue therapy with levofloxacin after *H. pylori* treatment failure: a Spanish multicenter study of 300 patients. Am.J.Gastroenterol., 2007, 102: 1182-1187.
 43. *González Carro, P., Pérez Roldán, F., De Pedro Esteban, F. és mtsai:* Efficacy of rifabutin-based triple therapy in *Helicobacter pylori* infected patients after two standard treatments. J. Gastroenterol. Hepatol., 2007; 22: 60-63.
 44. *Supuran, C.T.:* Novel targets against *Helicobacter pylori*: a bioinformatic approach.Future Microbiol., 2007; 2: 111-114.
 45. *Scott, D.M., Marcus, E.A., Wen, Y., Oh, J., Sachs, G.:* Gene expression in vivo shows that *Helicobacter pylori* colonizes acidic niche on the gastric surface. Proc. Natl. Acad.Sci., 2007; 104: 7235-7240.
 46. *Nishimori, S., Minakuchi, T., Koshaki, T. és mtsai:* Carbonic anhydrase inhibitors: carbonic anhydrase from *Helicobacter pylori* is a new target for sulfonamide and sulfamate inhibitors. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2007; 17: 3585-3594.
 47. *Hoffman, P.S., Sission, G., Cropxen, M.A. és mtsai:* Antiparasitic drug nitazoxanide inhibits the pyruvate oxidoreductases of *Helicobacter pylori*, selected anaerobic bacteria and parasites, and *Campylobacter jejuni*. Antimicrob. Agents Chemother., 2007; 51: 868-876.

48. *Bohr, U.M.R., Annibale, B., Francheschi, F. és mtsai:* Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infections -other *Helicobacters*. *Helicobacter* 2007; 12: Suppl.1., 41-53.
49. *Franchini, M., Cruciani, M., Mengoli, C., Pizzolo, G., Veneri, D.:* Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob.Chemother.*, 2007; 60:237-246.
50. *Kanbay, M., Kanay, A., Boyacioglu, S.:* *Helicobacter pylori* infection as a possible risk factor for respiratory system disease: a review of the literature. *Respiratory Med.*, 2007; 101: 203-209.
51. *Chen, D.F., Hu, L., Wen Liu, W. és mtsai:* *H. pylori* are associated with chronic cholecystitis. *World J. Gastroenterol.*, 2007; 21: 1119-1122.
52. *Goldberg, D., Szilágyi, A., Graves, L.:* Hyperemesis gravidarum, and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Obstet. Gynecol.*, 2007; 110: 695-703.
53. *Visy B., Füst Gy., Bygum, A. és mtsai:* *Helicobacter pylori* infection as triggering factor of attacks in patients with hereditary angiooedema. *Helicobacter* 2007; 12: 251-258.
54. *Shiotani, A., Miyanishi, T., Kamada, T., Haruma, K.:* *Helicobacter pylori* infection and allergic disease: epidemiological study in Japanese university students. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007;22:787-793.
55. *Chen, Y., Blaser, M.J.:* Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy, *Arch. Intern. Med.*, 2007; 167: 821-827.
56. *Galamb O., Gyórfy S., Sárosi F. és mtsai:* *Helicobacter pylori* and antrum erosion specific gene expression patterns: the discriminative role of CXCL 13 and VCAM13 and VCAM1 transcripts. *Helicobacter*, 2007,12: in press és XVI.Nemzetközi Semmelweis Szimpózium és VI. Magyar Sejtanalitika Konferencia. Molekuláris gasztroenterológia, sejtanalitika, "array" technológiák, Budapest, 2007, 38-40.
57. *Galamb O., Sárosi F., Molnár B. és mtsai:* Evaluation of malignant and benign gastric biopsy specimens by mRNA expression profile and multivariate statistical methods. *Cytometry B Clin.Cytom.*, 2007; 72: 299-309.
58. *Dömötör, A., Kereskay, L., Szekeres, G. és mtsai:* Participation of capsaicin-sensitive afferent nerves in the gastric mucosa of patients with *Helicobacter pylori*-positive or -negative chronic gastritis. *Dig. Dis. Sci.*, 2007; 52:411-417.
59. *Horváth M., Garamszegi, M., Bogner B., Beró T.:* Egy ritka endoszkópos kórkép: gyomor micropneumatozis. *Orrv.Hetil.*, 2007; 148: 799-802.

**Boston
Scientific**
distributor



1033 Budapest, Szerűskert u. 29.

Tel/Fax: 06 1 367-4806

E-mail: bsm@micromedical.hu

Micromedical Kft.

www.micromedical.hu

**HELIPROBE KILÉGZÉSI TESZT
a HELICOBACTER PYLORI fertőzés kimutatására**



A fertőzés jelenlétét a C-14 karbamidból a gyomorban
keletkező kilehelt széndioxid mennyisége jelzi.

GYORS, NAGYON ÉRZÉKENY, PONTOS
(a vizsgálat eredménye reprodukálható korlátlan számban)

NONINVASIV MÓDSZER
(a szervezetet nem terhelő,
mellékhatás, szövődmény nincs)

Rendelés és felvilágosítás:



Izotóp Intézet Kft.
1121 Budapest, Konkoly-Thege M. út 29-33.
Tel.: Boldog Sándor 391-0809; Fax: 395-9247
E-mail: commerce@izotop.hu ; Honlap: www.izotop.hu

HÍVJON! KÉRJEN ISMERTETŐT!

Falk Gastro-Akadémia

új továbbképzési lehetőség

internetes kreditpontoszerző tanfolyam

Látogasson el és regisztráljon a

www.dr.falk.etovabbkepzes.hu

továbbképző website-on, ahol online vizsgázási rendszerben eddig negyedévente 2. kreditpont járt,

2008. július 1-től azonban már negyedévente 6 kreditpontot szerezhetsz!

Minden negyedév elején három, a gastroenterológiával kapcsolatos tudományos cikk jelenik meg az oldalon.

A kreditpont a cikkenként 10 feltett kérdésre adott legalább 7 helyes válaszáért jár.

A sikeres vizsgázókat a Semmelweis Egyetem postán értesíti.

A továbbképző website a www.dr.falk.hu illetve a www.medicons.hu honlapról is elérhető.

