

הליקובקטר פילורי - תקציר קווים מנחים לגישה וטיפול 2019

תקציר:

חיידק המאה העשרים, הליקובקטר פילורי, הביא למהפכה בהבנה ובגישה הטיפולית לכיב עיכולי ולקשר בין דלקת כרונית על רקע זיהום חיידקי והתפתחות מחלות ממאירות בקיבה. אין מידע עדכני ומספיק באשר לאפידמיולוגיה ופרופיל עמידות החיידק בארץ ואנו קוראים למחקר ורישום בנושא כפי שמקובל לגבי זיהומים אחרים כמו דלקת ראות או זיהום בדרכי השתן. על פי הפרסומים ממרכזים שונים בישראל ההצלחה של הטיפול המשולש, כאשר ניתן כקו טיפולי ראשון, היא 60%-80%. שיעורי הצלחה אלו נמוכים ואינם מקובלים במדינות המרב. לכן ההמלצה שלנו היא להפסיק שימוש בטיפול משולש להכחדת החיידק. לחלופין, אנו מאמצים משלבים אנטיביוטיים שהומלצו בקווים המנחים הבינלאומיים העדכניים אך ערים לעובדה שיכולה להיות שונות גאוגרפית. בחירות אלו ישפרו את סיכויי הצלחת הטיפול ויקטינו את עמידות החיידק. אנו כקלינאים נמשיך להתעדכן בגילויים החדשים לגבי פעילות ועמידות של הליקובקטר פילורי וחשוב ביותר שנמשיך ליישם את ההנחיות הקליניות אצל החולים שלנו. ההמלצות שמפורטות להלן אינן באות להחליף את שיקול הדעת הקליני של הרופא המטפל, ויש לשפוט בכל מקרה את מידת התאמתן ויכולת יישומן.

דורון בולטין¹
חיים שירין²

¹מרפאת הליקובקטר ודיספפסיה, המערך לגסטרואנטרולוגיה, מרכז רפואי רבין, בית חולים בילינסון, פתח תקווה, והפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב
²המכון לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד, מרכז רפואי שמיר (אסף הרופא), צריפין והפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

בשם האיגוד לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד בישראל והמכון לאיכות ברפואה של ההסתדרות הרפואית בישראל.

מילות מפתח: הליקובקטר פילורי; קווים מנחים; אנטיביוטיקה; מחלה כיבית עיכולית; סרטן קיבה.
KEY WORDS: Helicobacter pylori; Guidelines; Antibiotics; Peptic ulcer disease; Gastric cancer

אבחנה

השינוי הבולט ביותר בהנחיות הבינלאומיות האחרונות הוא שמומלץ להכחיד את החיידק, שהוכרז כקרצינוגן בשנת 1994 [6] אצל כל מטופל כאשר הוא מאובחן. זו החלטה שמיתרת למעשה את השאלה "במי לטפל" ומתרכזת בשאלה אצל מי מומלץ לבדוק את החיידק. למרות האמור לעיל, אין הנחיה לבדיקת החיידק אצל כלל האוכלוסייה אלא בחולים עם האבחנות הבאות: כיב פפטי בתריסריון או בקיבה (פעיל או בעבר), גסטריטיס אטרופית, מלטומה של הקיבה, אדנוקרצינומה של הקיבה, קרובים מדרגה ראשונה של חולי סרטן קיבה, חולי דיספפסיה, שימוש ממושך באספירין, NSAID או PPI, אנמיה מחסר ברזל או חסר ויטמין B12 מסיבה לא ברורה ו־Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) [7]. בדיקת הנשיפה היא השיטה הלא פולשנית המקובלת והאמינה ביותר הן לגילוי החיידק והן לוודא הכחדה בסיום הטיפול. בדיקת אנטיגן בצואה היא החלופה השנייה. במידה והחולה עובר גסטרוסקופיה, האבחנה תיעשה על ידי מבחן אוראז מהיר (Rapid Urease Test) ו/או היסטולוגיה המבוססת על ביופסיה מרירית הקיבה. שתי שיטות נוספות המבוססות על ביופסיה הן תרבית ו־PCR שאינן נמצאות בשימוש שוטף. שימוש באנטיביוטיקה, בתרופות מקבוצת ביסמוט וב־PPI בעת המבדק עלול להביא לתוצאות שליליות מזויפות בכל הבדיקות הללו, פרט ל־PCR. ההתפלגות הלא אחידה של

הקדמה

הנחיות קליניות מהוות את אחד הכלים המרכזיים בתחום הבטחת איכות ובריאות הטיפול הרפואי במסגרת עיקרון "תורת העבודה הקלינית". הצורך בכתובת הנחיות ישראליות מעודכנות לאבחון וטיפול בחיידק הליקובקטר פילורי (ה.פ.) נובע מההנחיות החדשות שפורסמו לאחרונה על ידי האיגוד האמריקאי [2,1], האירופאי [3] והקנדי [4] וכן מההנחיות החדשות שפורסמו על ידי קבוצת מומחים לפני כשלוש שנים בקיטו, יפן [5]. הנחיות אלו משנות בצורה מהותית את הגישה והטיפול בחיידק ובמשלבים האנטיביוטיים השונים שבהם מומלץ לטפל. המלצה חשובה של כל האיגודים היא שההנחיות המקומיות צריכות להתבסס על נתונים מקומיים של עמידות החיידק.

מטרת הוועדה הנוכחית של האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות הכבד היא להגדיר את הקווים המנחים לגישה וטיפול בה.פ. בישראל בהתבסס על הפרסומים הבינלאומיים וכן על שכיחות, עמידות והצלחה טיפולית של המשלבים השונים שדווחו במהלך השנים בישראל. ההמלצות שתפורטנה להלן אינן באות להחליף את שיקול הדעת הקליני של הרופא המטפל, ויש לשפוט בכל מקרה את מידת התאמתן ויכולת יישומן.

מאד את הטענה בדבר הקשר בין GERD לחיידק. על כן מומלץ להפסיק לייחס GERD ל-ה.פ. ולפתח ציפיות שווא אצל המטופלים שהכחדת החיידק תביא להפסקת ה-GERD. מנגד אצל מטופלים שמשמשים באופן כרוני ב-PPI מומלץ לבדוק את נוכחות החיידק ולטפל באלו שנמצאו חיוביים. המחשבה מאחורי המלצה זו היא שימוש ממושך ב-PPI משנה את מיקום הדלקת בקיבה מהאנטרום לגוף הקיבה וזה עלול להוביל לגסטריטיס אטרופית והכחדת החיידק יכולה להקטין את הסיכון למעבר מדלקת שפירה לדלקת שמעלה את הסיכון לסרטן קיבה.

הליקובקטר פילורי ואספירין/NSAIDs

ה.פ. ואספירין או NSAIDs הם גורמי סיכון בלתי תלויים זה בזה להתפתחות כיב עיכולי ודימום ממערכת העיכול העליונה. לכן, ההנחה הקלינית היא שהכחדת החיידק לפני או במקביל לטיפול באספירין או NSAIDs יכולה להקטין השפעות לוואי אלו ואולי אף לשמש כטיפול תחליפי לסותרי חומצה ולמנוע את תופעות הלוואי הקשורות בטיפול ממושך ב-PPI ולהביא גם לחיסכון כלכלי משמעותי. Lanas וחב' [19] הראו שה.פ. הוא גורם סיכון בלתי תלוי לדמום מדרכי העיכול העליונות אצל חולים המטופלים במינון נמוך של אספירין. Chan וחב' [20] השוו את יעילות הטיפול באומפרזול, לעומת הכחדה של ה.פ. בחולים שטופלו באספירין ודימום ממערכת העיכול העליונה. בסוף המעקב, שיעור הישנות הדימום היה זהה אצל שתי הקבוצות. המסקנה הייתה שהכחדה של ה.פ. יעילה במניעת דימום חוזר כמו טיפול קבוע באומפרזול. באותה העבודה התוצאות הראו גם יתרון ברור לטיפול מניעתי באומפרזול אצל חולים שטופלו בנפרוקסן בהשוואה לאלו שטופלו בהכחדה של ה.פ. תוצאות דומות נתקבלו אצל חולים עם מחלות ראומטיות שטופלו ב-NSAIDs.

על כן מומלץ לשקול הכחדה של ה.פ. אצל חולים המשתמשים במינון נמוך של אספירין ו/או בשילוב של אספירין קלופידוגרל ו/או ב NSAIDs באופן כרוני. כל החולים עם כיב עיכולי בעברם או שדיממו תחת טיפול באספירין או ב-NSAIDs צריכים לעבור בדיקה לגילוי ה.פ. ולטפל אם נמצאו חיוביים. אם הדימום היה על רקע טיפול באספירין בלבד, ייתכן שהכחדת החיידק יכולה למנוע טיפול כרוני ב-PPI למרות שהחלטה תלויה בנסיבות הקליניות המיוחדות של כל חולה. במידה והדימום היה על רקע שימוש ב-NSAIDs מומלץ טיפול מניעתי ב-PPI גם לאחר טיפול להכחדת ה.פ. [21].

הליקובקטר פילורי ומחלות שאינן קשורות למערכת העיכול

בשלב זה נמצא קשר בין ה.פ. לבין אנמיה מחוסר ברזל ו-RIT ולכן מומלץ להכחיד את החיידק אצל חולים עם RIT ובחולים עם אנמיה מחוסר ברזל ללא סיבה ברורה לאחר ברור מקובל. בנוסף, למרות שאין הוכחות חד משמעיות, מומלץ לבדוק ולהכחיד את החיידק גם בחולים עם חסר ויטמין B12 ללא אתילוגיה ברורה.

טיפול מחקרים בכל העולם מצביעים על ירידה ביעילות הטיפול האנטיביוטי ועליה בעמידות ה.פ. לטיפול. הגורם העיקרי

החיידק בקיבה ונוכחות מטפלזיה אינטסטינלית, מקטינים עוד יותר את מהימנות התבחנים. על כן מומלץ להפסיק PPI ל-14 ימים ואנטיביוטיקה ותרופות מקבוצת ביסמוט ארבעה שבועות לפני בדיקות אלו, אלא אם קיימת התווית נגד ההפסקת הטיפול (מחשש לדימום למשל). במידה ובוצעה בדיקת ה.פ. על ידי תבחין אוראזה או היסטולוגיה תחת טיפול של אחת מהתרופות הללו, רצוי לציין שהבדיקות בוצעו תחת טיפול ב-PPI או אנטיביוטיקה וקיימת אפשרות שהתוצאה תהיה שלילית כזוהי (false negative) [8]. מומלץ לוודא הכחדה של החיידק לפחות ארבעה שבועות לאחר סיום טיפול בכל המטופלים על ידי תבחין נשיפה או אנטיגן בצואה (אלא אם כן קיימת הוריה לחזור על גסטרוסקופיה).

הליקובקטר פילורי ומחלות ממאירות של הקיבה

הדלקת הכרונית הנגרמת על ידי ה.פ. עלולה להוביל להתפתחות אדנוקרצינומה של הקיבה. תהליך זה עובר דרך מספר שלבים טרום סרטניים הכוללים גסטריטיס אטרופית, מטפלזיה אינטסטינלית, דיספלזיה ולבסוף קרצינומה של הקיבה [9]. מקובל כיום להניח שהכחדת החיידק בשלב של גסטריטיס אטרופית, ולא בשלב מאוחר יותר של מטפלזיה אינטסטינלית, יכולה למנוע התפתחות סרטן קיבה [10,11]. אכן ממצאים אלו הובילו להנחיות על הצורך במעקב אנדוסקופי בחולים עם ממצאים טרום סרטניים בקיבה [12]. למרות האמור לעיל, מומלץ לבדוק ולטפל בה.פ. גם אצל מטופלים עם מטפלזיה אינטסטינלית במחשבה להקטין את קצב התקדמות התהליך הקרצינוגני, ואף בחולים לאחר כריתת שאת מסוג אדנוקרצינומה של הקיבה וזאת במטרה להקטין את הישנות המחלה [13]. העובדה שה.פ. נחשב כגורם סיכון משמעותי בהתפתחות סרטן קיבה ולימפומה מסוג-B, מלטומה בקיבה, הובילה להמלצה להכחיד את החיידק אצל כל חולה שאובחן עם ה.פ. זאת במחשבה שהדבר יבלום את התהליך הדלקתי הכרוני שעלול להוביל לממאירות בקיבה. למטופלים עם ספור משפחתי של סרטן קיבה נמצאה שכיחות גבוהה יותר של ממצאים טרום סרטניים בקיבה ואף סיכון מוגבר לסרטן קיבה. על כן מומלץ לבדוק נוכחות החיידק אצל חולים אלו ולטפל במידה ונמצאו חיוביים [14,15].

הליקובקטר פילורי ומחלת ההחזר קיבה-ושט

חיסול החיידק בחולים עם אטרופיה של רירית הקיבה והפרשה מועטה של חומצה בקיבה, עלול להביא לשגשוג מחדש של תאים פריאטליים והפרשת חומצה מרובה. בחולים עם הרפיה פתולוגית של השסתום בין הקיבה לושט עלול הדבר, לפחות בתאוריה, לגרום לרפלוקס של חומצה [16]. סקירה גדולה בסוגיה זו הגיעה למסקנה ש-ה.פ. אינו קשור ל-GERD. יתרה מכך, הכחדת החיידק אינה מעלה את הסיכון להתפתחות GERD או להחמרתו בחולים שסבלו מכך לפני הטיפול [17]. בנוסף Rokkas וחב' [18] הראו שיש קשר הפוך ומשמעותי בין ה.פ. לבין ווט ע"ש ברט ואדנוקרצינומה של הוושט. העובדה שקיים קשר הפוך בין שתי המחלות הללו שקשורות באופן ישיר ל-GERD לבין ה.פ. מחלישה

במהלך תקופת המחקר (59.2, 63.3, 65.7, 66, 69, ו-73.1% בין השנים 2010, 2011, 2012, 2013, 2014 ו-2015 בהתאמה). ההצלחה בקרב המטופלים שקיבלו קו טיפול שני היתה 44.7% ללא שיפור במהלך המחקר [22].

טיפול קו ראשון

אנו ממליצים על אחד מהטיפולים הבאים: (1) טיפול מרובע (ללא ביסמוט; 2) טיפול מרובע עם ביסמוט; (3) טיפול עוקב (תרשים 1). לא מומלץ טיפול משולש או טיפול מבוסס על לבופלוקסצין. ניתן לשקול טיפול משולש רק במקרים שלא נמצאה עמידות ה.פ. לקלריתרומיצין לפני התחלת הטיפול.

טיפול מרובע ללא ביסמוט

(Concomitant-non-bismuth quadruple therapy)

טיפול מרובע זה כולל שילוב של PPI, אמוקסיצילין, קלריתרומיצין ומטרונידזול/טינידזול למשך 10-14 ימים והוא מומלץ כקו טיפול ראשון באזורים עם עמידות גבוהה לקלריתרומיצין כמו בישראל. משלב זה נחשב יעיל.

טיפול מרובע עם ביסמוט (Bismuth quadruple therapy):

טיפול מרובע זה כולל שילוב של PPI, טטראציקלין, ביסמוט ומטרונידזול/טינידזול למשך 10-14 ימים והוא מומלץ כקו טיפול ראשון באזורים עם עמידות גבוהה לקלריתרומיצין ומטרונידזול/טינידזול גם יחד כמו בישראל. גם משלב זה נחשב יעיל אך עם היענות ירודה יחסית. טיפול זה מומלץ בעיקר אצל חולים עם חשיפה קודמת, מכל סיבה כלשהי, למאקרולידים או רגישים לפניצילין.

טיפול עוקב (Sequential therapy):

בהנחיות האירופאיות והקנדיות החדשות גם הטיפול העוקב, כמו הטיפול המשולש, הוצא מרשימת הטיפולים היעילים בגלל המשלב של קלריתרומיצין ומטרונידזול/טינידזול [4,3]. בהיעדר נתונים עדכניים על יעילותו בארה"ב ההנחיות האמריקאיות המליצו להשאיר טיפול זה (1). העבודה היחידה בישראל עם הטיפול העוקב שפורסמה בשנת 2011 הדגימה יעילות גבוהה עם היענות גבוהה ותופעות לוואי מועטות (23). בשלב זה החלטנו להשאיר טיפול זה למשך 10-14 ימים, כאפשרות טיפול קו ראשון בישראל.

לסיכום

חיידק המאה העשרים, הליקובקטר פילורי, הביא למהפכה בהבנה ובגישה הטיפולית לכיב עיכולי ולקשר בין דלקת כרונית על רקע זיהום חיידקי והתפתחות מחלות ממאירות בקיבה. לצערנו, אין מידע עדכני ומספיק באשר לאפידמיולוגיה ופרופיל עמידות החיידק בארץ, ואנו קוראים למחקר ורישום בנושא כפי שמקובל לגבי זיהומים אחרים כמו דלקת ריאות או זיהום בדרכי השתן. על פי הפרסומים ממרכזים שונים בישראל ההצלחה של הטיפול המשולש, כאשר ניתן כקו טיפול ראשון, היא 60%-80%. שיעורי הצלחה אלו נמוכים ואינם מקובלים בעולם המערבי. לכן ההמלצה שלנו היא להפסיק שימוש בטיפול משולש להכחדת החיידק. לחלופין, אנו מאמצים

טבלה 1:

אפשרויות טיפוליות בהליקובקטר פילורי בישראל

מסלול	סוג הטיפול
AMOXICILLIN 1gr (b.i.d.) + CLARITHROMYCIN 500 mg (b.i.d.) + METRONIDAZOLE/TINIDAZOLE 500mg (b.i.d.) + ESOMEPRAZOLE 40 mg (b.i.d.)	טיפול מרובע ללא ביסמוט 14-10 ימים
BISMUTH (KALBETENI) 262mg (q.i.d.) + TETRACYCLINE 500 mg (q.i.d.)+ METRONIDAZOLE/TINIDAZOLE 500mg (b.i.d.) + ESOMEPRAZOLE 40 mg (b.i.d.)	טיפול מרובע עם ביסמוט 14-10 ימים
ESOMEPRAZOLE 40 mg (b.i.d.)+ AMOXICILLIN 1gr (b.i.d.) followed by a 5-7 days therapy with: ESOMEPRAZOLE 40 mg (b.i.d.)+ CLARITHROMYCIN 500 mg (b.i.d.) + METRONIDAZOLE 500mg (b.i.d.)	טיפול רציף: 10-14 ימים 7-5 ימים ראשונים
ESOMEPRAZOLE 40 mg (b.i.d.) + AMOXICILLIN 1gr (b.i.d.) + LEVOFLOXACIN 500 mg (o.d.)	טיפול משולש עם לבופלוקסצין 14-10 ימים
ESOMEPRAZOLE 40 mg (b.i.d.)+ AMOXICILLIN 1gr (b.i.d.) + RIFABUTIN 150 mg (b.i.d.)	טיפול משולש עם ריפבוטין למשך 10-14 ימים

טבלה 2:

אחוזי הצלחה של הכחדת הליקובקטר בישראל בקרב מבוגרים וילדים

מבוגרים	שנה	מס'	%AOC	%AOM	%OCT	%SEQ
Moshkowitz et al. APT	1996	144			1st - 96 2nd- 56	
Gal et al. IMAJ	2003	539	81.3	66.1		
Niv et al. Dig Dis Sci	2005	97	0-79.4 L-71.8			
Shirin et al. Digestion	2005	233	79.9			
Shmueli et al. Mol Nutr Food Res	2007	88+712	82.5			
Schmilowitz-Weiss et al. Helicobacter	2011	120				95.8
ילדים	שנה	מס'	%AOC	%AOM	%OCT	%SEQ
Niv et al. J Clin Gastro	2003	435	57.5			
Levine et al. Pediatrics	2004	95	82.4			
Faber et al. J Ped Gastro Nutr	2005	265	62.6	73.4		

A- אמוקסיצילין, O- אומפרול, M- מטרונידזול, C- קלריתרומיצין, T- טינידזול, SEQ- טיפול עוקב

לכך הוא העלייה בעמידות לקלריתרומיצין Clarithromycin-. ההנחיות ממליצות שלא להשתמש בטיפול המשולש המסורתי באזורים בהם העמידות לקלריתרומיצין היא מעל 15% ו/או קיימת עמידות גבוהה למטרונידזול/טינידזול. נסקור בקצרה את הטיפולים הקיימים (טבלה 1-3) וההמלצות שלנו לטיפול בישראל. בסקירה גדולה שפורסמה לאחרונה על הצלחת טיפול קו ראשון בקרב 48,509 מטופלים בין השנים 2010-2015 בישראל, התוצאה היתה 65.4%. ההצלחה הטיפולית עלתה

טבלה 3:

שיעורי עמידות להליקובקטר פילורי במבוגרים וילדים נאיביים או לאחר כישלון טיפולי קודם בישראל

מבוגרים	שנה	מס'	%MZ	%CLA	%LEVO	%TETRA	%AMO
Avidan et al. Harefuah	1999	40	67	10			
Samra et al. J Antimicrobial Chemotherapy	2002	110	38.2	8.2	0	0.9	
Peretz A et al. J Antibiot (Tokyo)	2014	44	70	22.3	2.3	2.3	
Samra et al. (2nd) J Antimicrobial Chemotherapy	2002	28	68.7	46.4	0	0	
Yahav et al. (3rd) Diag Microbiol Infect Dis	2006	70	57.1	65.7	18.6		
Boltin et al. (3rd) J Clin Microbial	2015	1042	64.4	57.2	5.1		
*Peretz A Microb Drug Resist	2015			10.2			
Pastukh N (not naive) Helicobacter	2017	85		68.2	20		
Khoury J. (not naive) J Global Antimicrob Resistance	2017	23	61	39	21	7	8.6
ילדים	שנה	מס'	%MZ	%CLA	%LEVO	%TETRA	%AMO
Faber et al. J Ped Gastr Nutr	2005	105	31.4	15			
Zevit et al.46 (naive) Scan J Gastro (2nd)	2010	55	19 52	25 42	0	0	0
Peretz A et al J Antibiot (Tokyo)	2014	41	24	24.4	2.4	12.2	
Pastukh N et al J Global Antimicrob Resistance	2018	89	8	35	2	12	
Kori et al.48 (naive) IMAJ (not naive)	2017	95 28	32.6 61	9.5 29			

*העבודה כלה מבוגרים וילדים.

AMO – אמוקסיצילין, MZ – מטרונידזול, CLA – קלריתרומיצין, LEVO – לבופלוקסצין, TETRA – טטרציקלין

תרשים 1:

אלגוריתם טיפולי בהליקובקטר פילורי



משלבים אנטיביוטיים שהומלצו בקווים המנחים הבינלאומיים העדכניים אך ערים לעובדה שיכולה להיות שונות גיאוגרפית. בחירות אלו ישפרו את סיכויי הצלחת הטיפול ויקטינו את עמידות החידק. אנו קלנינאים נמשיך להתעדכן בגילויים החדשים לגבי פעילות ועמידות של ה.פ. וחשוב יותר שנמשיך ליישם את ההנחיות הקליניות אצל החולים שלנו.

תקציר ההמלצות

- המלצה 1 –** להכחיד את החידק אצל כל חולה שאובחן עם ה.פ. ללא קשר להתוויה שבגללה נבדק.
- המלצה 2 –** לבדוק את נוכחות החידק אצל כל המטופלים עם: (1) מחלת כיב פעילה או סיפור עבר של כיב עיכולי; (2) אדנוקרצינומה או לימפומה מסוג MALT בקיבה; (3) דיספפסיה; (4) אנמיה מחסר ברזל או חסר B12 ללא סיבה ברורה (לאחר בירור); (5) מבוגרים עם ITP; (6) מטופלים שמיועדים לקבל מינון נמוך של אספירין או טיפול ממושך ב-NSAIDs או טיפול ממושך ב-PPI; (7) אנמיה משפחתית של אדנוקרצינומה בקיבה. אין צורך בבדיקת נוכחות החידק במטופלים עם תסמינים אופייניים של GERD.
- המלצה 3 –** למי מתאימה הגישה של "בדוק וטפל"? הגישה של "בדוק וטפל" (Test and treat) ללא ביצוע גסטרוסקופיה מומלצת למטופלים עם דיספפסיה מתחת לגיל 60 ללא סימני אזהרה (ירידה במשקל, קושי בבליעה, הקאה, שחרה או אנמיה מחסר ברזל) [25,24]. זאת, למרות התועלת הנמוכה של הכחדת ה.פ. אצל חולים עם דיספפסיה, שמתבטאת בהחלמה קלינית ב-8% בלבד בהשוואה לטיפול

ב-PPI או אינבו [26]. לא ניתן לאבחן דיספפסיה פונקציונלית אלא לאחר שמוודאים שלחולה אין ה.פ. או שאצל חולה עם ה.פ. מוודאים את הכחדת החידק.

המלצה 4 – כיצד לאבחן?

תבחין נשיפה הינו הבדיקה העדיפה הן לאבחון ראשוני והן למעקב אחר הצלחת הטיפול. בדיקת אנטיגן בצואה היא חלופה אפשרית שנייה. מומלץ להפסיק טיפול ב-PPI שבועיים טרם ביצוע התבחין וביסמוט או תרופות אנטיביוטיות – חודש קודם לכן. יש לציין את הצורך בהפסקת תרופות אלו גם לפני ביצוע מבחן אוראז מהיר או ביופסיות לגילוי החידק בגסטרוסקופיה. אין צורך בהפסקת חוסמי H2 או סותרי חומצה קצרי טווח כמו (מלוקס או טמס) לפני ביצוע הבדיקות. בעת ביצוע תבחין אוראז מהיר במהלך גסטרוסקופיה יש ליטול ביופסיות משני אזורים – מהאנטרום ומגוף הקיבה. תשובה חיובית לנוכחות ה.פ. שהתקבלה תחת טיפול ב-PPI תיחשב חיובית. מנגד תשובה שלילית תחת טיפול ב-PPI תיחשב לא אמינה ויש צורך לחזור עליה לאחר הפסקת PPI.

המלצה 5 – מהו משך הטיפול המומלץ? מרבית העבודות ממליצות על טיפול במשך 14 ימים שהוא יעיל יותר בהשוואה ל-7 או 10 ימי טיפול. מספר עבודות בעיקר

טיפול קו שלישי לחולה שנכשל בשני קווי טיפול

לאחר שני כישלונות טיפוליים, מומלץ להפנות את המטופל לרופא מומחה המתמחה בטיפול בזנים עמידים. במקרים אלו מומלץ ניסיון טיפולי אמפירי (קו שלישי) או לחלופין בדיקת רגישות לחיידק בתרבית מרירית הקיבה או בדיקה מולקולארית מרירית הקיבה או מהצואה וטיפול בהתאם. נראה לנו שבשלב זה איננו ערוכים לבדיקה מולקולארית במרכזים השונים או במעבדה מרכזית. על כן מומלץ לבצע גסטרוסקופיה עם תרבית באחד המרכזים שבהם המעבדה הבקטרילוגית מצליחה לגדל את החיידק בהצלחה. האנטיביוטיקות שבאופן שגרתי מומלץ לבדוק את הרגישות אליהן צריכות לכלול: אמוקסיצילין, קלריתרומיצין, לבופלוקסצין, מטרונינדזול וטרציקלין. אפשרות טיפולית נוספת כקו שלישי הוא טיפול משולש הכולל ריפבוטין (Rifabutin).

- **המלצה 8** – וידוא הכחדת החיידק מומלץ לוודא הכחדה של החיידק אצל כל החולים לפחות חודש לאחר סיום טיפול ע"י מבחן נשיפה.
- **המלצה 9** – מטופלים אלרגיים לפניצילין בשלב ראשון מומלץ להפנות את המטופל למרפאה אלרגיה ולשלוף אלרגיה לפניצילין. במקרים רבים לא תמצא רגישות והחולה יקבל טיפול על פי ההמלצות הרגילות. במידה ויש אלרגיה לפניצילין מומלץ טיפול מרובע על בסיס ביסמוט.
- **המלצה 10** – היעדר מידע עדכני ומדויק אודות הרגישות של החיידק ושיעורי ההצלחה של המשלבי הטיפול השונים בישראל מקשה על מתן המלצות מותאמות לטיפול בה. עם הפצת קווים מנחים אלה מומלץ להתחיל במעקב אחר המטופלים בקהילה ובמרפאות החוץ לניטור שיעור המסיימים את הטיפול ואחוזי ההצלחה של הכחדת החיידק. כמו כן מומלץ ליזום בחינת משלבים חדשים להערכת יעילותם באוכלוסייה המקומית. ●

מחבר מכתב: דורון בולטין

המערך לגסטרואנטרולוגיה, מרכז רפואי רבין, קמפוס

בילינסון, רח' ז'בוטינסקי 39, פתח תקווה 49100

טלפון: 03-9377236

פקס: 03-9210313

דוא"ל: dboltin@gmail.com

מאירופה, הראו שההבדלים אלו אינם מאד משמעותיים וחלק מהאיגודים מאפשרים לטפל במשך 10 ימים בהסתמך על מחקרים השוואתיים מקומיים. בהעדר מחקר השוואתי כזה בארץ, הרי שאין לנו את היכולת להמליץ על משך הטיפול המומלץ בישראל. במטרה להעלות את היעילות לטיפול ולהקטין עלויות כלכליות, רופאים רבים מטפלים במשך 10 ימים. עובדה זו באה לידי ביטוי גם בהמלצות האמריקאיות שממליצות על טיפול במשך 10-14 ימים. לכן גם אנו ממליצים על משך טיפול בין 10-14 ימים.

- **המלצה 6** – מהו מינון ה-PPI המומלץ והאם יש העדפה ל-PPI מסוים?

אנו ממליצים על טיפול באסומפרזול (Esomeprazole) במינון 40 מ"ג פעמיים ביום למשך כל תקופת הטיפול כדי להעלות את יעילות הטיפול בקרב מטופלים שהם rapid metabolizers של PPI [27]. לאחר סיום הטיפול האנטיביוטי אין צורך בהמשך טיפול ב-PPI מעבר לתקופת ההכחדה אלא אם קיימת התוויה מפורשת לכך.

- **המלצה 7** – מהו הטיפול המומלץ? טרם בחירת הטיפול יש לתשאל את המטופלים באשר לטיפול קודם במאקרולידיים, השפעות לוואי או קושי בהצמדות למתווה הטיפול.

טיפול קו ראשון

יכול את אחד מהמשלבים הבאים: (1) טיפול מרובע ללא ביסמוט; (2) טיפול מרובע עם ביסמוט; (3) טיפול עוקב.

טיפול קו שני לחולה שנכשל בטיפול קו ראשון

מומלץ להימנע בטיפול קו שני ממשלב שמכיל את אותן אנטיביוטיקות שהיו בשימוש בקו הטיפול הראשון. בקו טיפול שני אנו ממליצים על אחד מהטיפולים הבאים: (1) טיפול מרובע עם ביסמוט (עדיף בחולה שטופל במשלב שמכיל קלריתרומיצין); (2) טיפול משולש עם לבופלוקסצין (עדיף בחולה שטופל במשלב שמכיל קלריתרומיצין); (3) טיפול מרובע ללא ביסמוט (עדיף בחולה שטופל במשלב שלא מכיל קלריתרומיצין); (4) לא מומלץ טיפול עוקב כקו טיפול שני.

ביבליוגרפיה

1. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW & Moss SF, ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol, 2017;112:212-39.
2. El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F & al, Houston Consensus Conference on testing for Helicobacter pylori infection in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018;16:992-1002.
3. Malferttheiner P, Megraud F, O'Morain CA & al, European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report, Gut, 2017;66:6-30.
4. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV & al, The Toronto Consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults. Gastroenterology, 2016;151:51-69.
5. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ & al, Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut, 2015;64:1353-67.
6. [No authors listed], Infection with Helicobacter pylori. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 1994;61:177-240.
7. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB & al, Effects of eradication of helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic

- review. *Blood* 2009 Feb 5;113(6):1231-40. doi: 10.1182/blood-2008-07-167155. Epub 2008 Oct 22.
8. Shirin D, Matalon S, Avidan B & al, Real-world Helicobacter pylori diagnosis in patients referred for esophagoduodenoscopy: The gap between guidelines and clinical practice. *United European Gastroenterol J*, 2016;4:762-9.
 9. Correa P, Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol*, 1995;19 (Suppl 1):37-43.
 10. Chen HN, Wang Z, Li X & Zhou ZG, Helicobacter pylori eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2016 Jan;19(1):166-75. doi: 10.1007/s10120-015-0462-7. Epub 2015 Jan 22.
 11. Mera RM, Bravo LE, Camargo MC & al, Dynamics of Helicobacter pylori infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut*. 2018 Jul;67(7):1239-1246. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311685. Epub 2017 Jun 24.
 12. O'Connor A, McNamara D & O'Morain CA, Surveillance of gastric intestinal metaplasia for the prevention of gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;(9): CD009322.
 13. Choi JM, Kim SG, Choi J & al, Effects of Helicobacter pylori eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2018 Sep;88(3):475-485.e2. doi: 10.1016/j.gie.2018.05.009. Epub 2018 May 22.
 14. El-Omar EM1, Oien K, Murray LS & al, Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of H. pylori. *Gastroenterology*. 2000 Jan;118(1):22-30.
 15. Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D & al, Helicobacter pylori infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Sep;22(9):1128-33. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283398d37.
 16. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E & al, Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018 Jul;67(7):1351-1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722. Epub 2018 Feb 3.
 17. Raghunath AS, Hungin AP, Wooff D & Childs S, Systematic review: the effect of Helicobacter pylori and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004;20:733-44.
 18. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P & al, Relationship between Helicobacter pylori infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007;5:1413-7, 1417.e1-2.
 19. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R & al, Peptic ulcer bleeding risk. The role of Helicobacter pylori infection in NSAID/low-dose aspirin users. *Am J Gastroenterol*, 2015;110:684-9.
 20. Chan FK, Chung SC, Suen BY & al, Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med*, 2001;344:967-73.
 21. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS & al, American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*, 2008;52:1502-17.
 22. Boltin D, Schmilovitz-Weiss H, Gingold-Belfer R & al, Temporal trends in Helicobacter pylori eradication success in a test-and-treat population. *Digestion*, 2018;98:169-174.
 23. Schmilovitz-Weiss H, Shalev T, Chechoulin Y & al, High eradication rates of Helicobacter pylori infection following sequential therapy: the Israeli experience treating naïve patients. *Helicobacter*, 2011;16:229-33.
 24. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jul;112(7):988-1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154. Epub 2017 Jun 20.
 25. Ford AC, Qume M, Moayyedi P & al, Helicobacter pylori 'test and treat' or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;128:1838-4.
 26. Vakil NB, Howden CW, Moayyedi P & al, White Paper AGA: Functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017;15:1191-94.
 27. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP & al, Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:414-25.