

***Helicobacter pylori* infektsiooni ravi põhimõtted Euroopa Maastrichti III konsensusotsuses: võrdlus Eesti ravi- ja diagnostikajuhenditega**

Heidi-Ingrid Maaros – TÜ arstiteaduskond

Helicobacter pylori, krooniline gastriit, peptiline haavand, maovähk

Helicobacter pylori avastamisest on möödunud 25 aastat ning selle bakteri osatähtsust maohaiguste tekita-jana on põhjalikult uuritud. Eestis võeti *Helicobacter pylori* infektsiooni diagnostika- ja ravijuhend vastu 1999. a ning peptilise haavandi diagnostika- ja ravijuhend 2004. a. Kuigi need juhendid on tõendus põhised ning enamik põhimõtted kehtib ka aastal 2007, oleksid mõningad täiendused vajalikud. Maastrichti III konsensus-otsusest lähtudes peaks lisama *Helicobacter pylori* infektsiooni ravi vajavateks atroofilise gastriidiga patsiendid, maovähahaigete esimese astme sugulased ning patsiendid, kellel on diagnoositud *Helicobacter pylori* infektsioon ning kes soovivad selle ravi. Diagnostikameetoditest peaks lisama *Helicobacter pylori* antigeeni määramise väljaheites ning suuremat tähelepanu pöörama ureaasi kiirtestile mao limaskesta proovitükkide uurimisel. *Helicobacter pylori* eradikatsiooni esimesse raviskeemi võiks lisada vismuti-preparaadid ning ravi kestus esimese ravikuuri ebaõnnestumise korral peaks olema kuni kaks nädalat.

Eesti Gastroenteroloogide Seltsi, Eesti Kirurgide Seltsi ja Eesti Perearstide Seltsi ühistööna valmisid kaks juhendit: 1999. a „*Helicobacter pylori* infektsiooni diagnostika- ja ravijuhend ning 2004. a” Peptilise haavandi diagnostika- ja ravijuhend. Need on tehtud kättesaadavaks nii ajakirjas Eesti Arst kui ka elektroonselt Eesti Haigekassa kodulehel (1–3). Diagnostika- ja ravijuhendite koostamise hea tava nõuab, et neid aeg-ajalt üle vaadataks ja uuenda-taks. Euroopa *Helicobacter pylori* diagnostika- ja ravijuhendite põhiprintsiipide aluseks on olnud Maastrichti konsensusotsus, mida koostab maine- kas ekspertide rühm. Esimene konsensusotsus võeti vastu 1996. a ja seda uuendati aastal 2000 ja 2005 (4–6). Kahe esimese konsensusotsuse põhi-mõtted kajastusid Eestis vastu võetud diagnostika- ja ravijuhendites. Seepärast on praeguse artikli **ees-märgiks** esitada neid arvamusi, mis on Maastrichti III konsensusotsuses (6) erinevad varasematest ning teha ka ettepanekuid Eesti juhendite täiendamiseks.

Maastrichti III konsensusotsuses antakse lahend-dused küsimustele:

- keda ravida?
- kuidas diagnoosida ja ravida *Helicobacter pylori* infektsiooni?

- kas maovähki saab ennetada *Helicobacter pylori* infektsiooni raviga?

Iga teema kohta esitatud soovitude aluseks olid viimaste aastate uurimused ja seega esindab Maastrichti III konsensusdokument vaid tõendus-põhiseid arvamusi.

Keda ravida?

Peptilise haavandiga patsiendid on jäänud endi-selt põhiliseks *Helicobacter pylori* infektsiooni ravi vajavaks rühmaks nii haavandi ägedas kui ka remissioonifaasis, tüsistuste korral ning mao resektsiooni järel. Endiselt on ravi vajalik MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*; limaskestaga seotud lümfoidkude) lümfoomi korral, mille taandare-nemine *Helicobacter pylori* eradikatsiooni järel on leidnud tõestamist. Tänu uutele uurimistulemustele on lisandunud mõned *Helicobacter pylori* infektsiooni ravi vajavad patsiendirühmad, nagu patsiendid atroofilise gastriidiga ja maovähahaigete esimese astme sugulased, samuti patsiendid teadmata etioloogiaga rauavaegusaneemiaga. Eesti ravi-juhendites neid näidustusi pole. Arvestades, et atroofiline gastriit eelneb maovähile ning et maovähk on Eestis sagedasti esinev ja *Helicobacter*

pylori infektsiooniga seotud, oleks vaja juhendit ka Eestis täiendada. Kuigi mõni uurimisrühm on püüdnud *Helicobacter pylori* infektsiooni ravi vaidlustada argumendiga, et patsientidel tekib pärast ravi reflukshaigus, väidetakse Maastrichti III otsuses, et kõik usaldusväärsed uuringud on tõestanud, et *Helicobacter pylori* eradikatsioon ei ole reflukshaiguse põhjuseks ning eradikatsioonijärgne antisekretoorne ravi pole näidustatud, vaid pigem võib soodustada korpuse limaskesta atroofia teket. Seevastu *Helicobacter pylori* eradikatsioon võib hoopis takistada atroofia arengut ja isegi soodustada atroofia taandarengut.

Helicobacter pylori ravi vajavate patsientide hulka on lisatud *Helicobacter pylori* infektsiooniga patsientide ravi ilma eespool toodud näidustusteta nende endi soovil. Seejuures peetakse aga kinni printsibiist, et selline ravi toimub ainult pärast oma personaalse arsti täielikku konsultatsiooni, mis tähendab patsientide anamneesi, kaasuvate haiguste, uuringute jms põhjalikku tundmist. Kindlasti on see põhimõte vajalik ka Eesti juhendite jaoks, sest diagnostikameetodite lihtsustumine ning mitteinvasiivsete testide kättesaadavus ja laiem kasutamine on ka Eestis tinginud olukorra, et patsiendile ei määra vahel *Helicobacter pylori* infektsiooni ravi mitte alati tema enda arst, vaid seda teeb *Helicobacter pylori* teste teinud arst, lähtudes testi positiivsest tulemusest. Põhimõte, et helicobakteri infektsiooni testitakse vaid juhul, kui planeeritakse ka selle ravi, kehtib endiselt.

NSAID-haavandid ja *Helicobacter pylori* eradikatsioon. Otsustati, et kuigi NSAID ja *Helicobacter pylori* on iseseisvad peptilise haavandi riskitegurid, soovitatakse *Helicobacter pylori* esinemise korral alati bakteri eradikatsiooni patsientidele, kes peavad tarvitama pidevalt NSAIDi. *Helicobacter pylori* eradikatsiooni efekt on NSAID-haavandile muidugi suurem siis, kui katkestatakse ravi NSAIDiga. Kui on tegemist krooniliste NSAID-haavanditega ravimite pikaajelisel tarvitamisel, siis lisaks *Helicobacter pylori* eradikatsioonile määratakse säilitusravi prootonpumba inhibiitoritega.

***Helicobacter pylori* eradikatsioon lastel.** Peptiline haavand lastel on kindlalt *Helicobacter pylori* eradikatsiooni nõudev nagu ka varasemates juhendites kirjas. Kui tegemist on lapsega, kelle diagnoosiks on taastuvad kõhuvalud, siis on positiivse *Helicobacter pylori* testi korral ravi vajalik, kuid testimine ise pole ilmingimata vajalik. Uued haigusseisundid, millele on tähelepanu pööratud viimaste aastate uurimustes, on lastel esinev rauavaegusaneemia ning trombotsütopeeniline purpur. Mõlema haigusseisundi korral leitakse sagedasti *Helicobacter pylori* infektsiooni ning aneemia paraneb ja trombotsüütide arv suureneb pärast *Helicobacter pylori* eradikatsiooni. See pärast soovitatakse nende haigusseisundite korral testida *Helicobacter pylori* olemasolu ning positiivse leiu korral määrata ravijuhendile vastav ravi. Eesti ravijuhendites seni laste *Helicobacter pylori* infektsioonile suunatud osa puudub ning see vajaks lisamist. Eestis on olemas ka piisav kogemus laste *Helicobacter pylori* infektsiooni uurimisel ning ravis. *Helicobacter pylori* infektsiooni vähenemist laste hulgas pärast sellele probleemile suurema tähelepanu pööramist on Eestis ka juba märgata (8).

Muud haigused. *Helicobacter pylori* infektsiooni ravisoovitused piirduvad mao ja kaksteistsõrmiksoole limaskestamuutustega seotud haigustega. Muude haiguste ehk nn maoväliste haiguste korral pole *Helicobacter pylori* rolli usaldusväärset tõestatud ning konsensusotsusesse muid haigusi ei ole lisatud. Uuringud ateroskleroosi, nahahaiguste, parkinsonismi jt haiguste seoste kohta *Helicobacter pylori* infektsiooniga jätkuvad ning nende tulemustest lähtuvalt võib edaspidi tõepoolest lisanduda *Helicobacter pylori* infektsiooni ravi uusi näidustusi, kuid praegu pole nende haiguste paranemine pärast *Helicobacter pylori* infektsiooni ravi tõestatud.

Kuidas diagnoosida ja ravida *Helicobacter pylori* infektsiooni?

Ravieelne diagnostika: asjatundjad Maastrichtis otsustasid, et rahvastikurühmad jagunevad *Helicobacter pylori* sageduse poolest kaheks – kui infektsiooni

esineb vastavas rahvastikus alla 20%, siis on tegemist madala *Helicobacter pylori* infektsiooni tasemega, kui aga üle 20%, siis kõrge. Ravi ja diagnoosimise taktika neis maades erineb. Vähesse levimuse korral on võimalik *Helicobacter pylori* positiivseid patsiente uurida põhjalikumalt (teha ka gastroskoopia), suure levimusega rahvastikurühmades aga soovitatakse „testi ja ravi“ printsiipi noorematel kui 45 a patsientidel. Eestis pole seda printsiipi teadlikult järgitud. Uuringud on näidanud, et meie patsientidel esineb peptilist haavandit ja maovähki nooremas eas sagedamini kui teistes Euroopa maades ning *Helicobacter pylori* infektsiooni leidmisel peaks ka nooremate patsientide esmane uuring olema täielikum kui Euroopa ravijuhendid seda nõuavad (7).

¹³C-urea hingamistest (UHT) ja väljaheiteuuring *Helicobacter pylori* antigeenide suhtes on kõige enam kasutatavateks mitteinvasiivseteks testideks *Helicobacter pylori* kindlakstegemiseks. Neil juhtudel, kui patsiendid kasutavad pidevalt prootonpumba inhibiitoreid või neil on mao limaskesta atroofia, need meetodid aga ei sobi ning siis on usaldusväärsemaks meetodiks vereseerumi antikehade uuring.

Invasiivsetest meetoditest on vaja esile tõsta mao limaskesta tükkide ureaasi kiirtesti, mille positiivset vastust peetakse küllaldaseks, et alustada patsientide ravi kohe pärast endoskoopilist uuringut. Eestis on ureaasi kiirtest endoskoopiakabinettides vähe kasutamist leidnud. Eesti ravijuhendis oleks vaja sellist testimise võimalust rohkem rõhutada, sest ureaasi kiirtest on kättesaadav ja odav meetod, annab tulemuse kohe ja tema tulemuslikkus *Helicobacter pylori* infektsiooni hindamiseks võib olla isegi suurem limaskestatükkide histoloogilisest uuringust.

Bakterioloogilist limaskestatükkide uuringut soovatakse teha klaritromüsiin tundlikkuse määramiseks vaid juhtudel, kui *Helicobacter pylori* tüvedest rohkem kui 15–20% on klaritromüsiiniresistentsed või kui on tegemist korduva ravikuuriga. Klaritromüsiiniresistentsete *Helicobacter pylori* tüvede levimus üldrahvastikus peaks aga olema

enne ravi alustamist teada. Metronidasooliresistentsust testida pole vaja.

***Helicobacter pylori* infektsiooni ravi.** Märkimisväärseid muutusi raviskeemides teha ei soovitata. Endiselt on valikraviskeemiks maades, kus *Helicobacter pylori* klaritromüsiiniresistentsete tüvede osakaal jääb alla 20%, kolmikravi: omeprasool, klaritromüsiin, amokitsilliin või metronidasool. Seejuures ei soovitata metronidasooli kasutada neis maades, kus metronidasooliresistentsus ületab 40%. Võrreldes varasemate juhenditega on järgmised erinevused: 1) kui 7päevane ravi ei anna tulemust, võiks ravikuuri siiski pikendada 14 päevani; 2) vismutipreparaate sisaldav nelikravi on sobiv nii esimeseks kui ka korduvaks ravikuuriks (varem soovitati vaid korduvaks ravikuuriks).

***Helicobacter pylori* eradikatsiooni kontrollimine.** Selleks sobib kõige paremini ¹³C-urea hingamistest ning teisena nimetatakse väljaheiteproovi *Helicobacter pylori* antigeeni määramiseks. Neid mõlemaid ei tasu teha enne, kui ravikuuri lõpust on möödunud vähemalt 4 nädalat.

Kas maovähki saab ennetada *Helicobacter pylori* infektsiooni raviga?

Haigestumus maovähki on Eestis endiselt suur. Seepärast peaks Maastrichti konsensusotsuse maovähki puudutav osa olema Eesti ravijuhendites kajastatud.

Maastrichti III konsensusotsus nendib, et infektsiooni pikaaegsel kestmisel kahjustub mao limaskesta näärmeline ehitus, sellega väheneb mao limaskesta funktsioonivõime (väheneb vaba soolhappe sekretsioon, millele lisandub kogu mao funktsioonihela rike). Sellise arengu lõppfaasiks on mao limaskesta atroofia, intestinaalne metaplaasia ja düsplaasia. Kroonilise gastriidi selline areng on maovähi tekke eelduseks. Populatsiooniuuringutega on tõestatud, et *Helicobacter pylori* on kõige enam tõestatud riskitegur maovähi tekkeks, kusjuures *Helicobacter pylori cagA* tüved ja peremeesorganismi interleukiin-1 geen seostusid maovähi riskiga kõige rohkem. Bakteri toimet suurendavad geneetilised ja keskkonnategurid (perekondlik

anamnees, autoimmuunsus, nitroosühendid toidus, keedusool, suitsetamine, madal elatustase jm). Uuringud on näidanud, et *Helicobacter pylori* eradikatsiooni järel peatub gastriidid areng ja taandarenevad juba tekkinud muutused, sealhulgas ka atrofia. Seega on konsensusotsuses kirjas, et *Helicobacter pylori* eradikatsioon vähendab maovähki haigestumise riski. Samas aga nenditakse, et praegustes tingimustes kõrge *Helicobacter pylori* infektsiooni tasemega riikides pole võimalik teha populatsioonipõhist *Helicobacter pylori* infektsiooni ravi ressurside puuduse tõttu. Seepärast kuuluvad ravirühma praegu need patsiendid, kellel on leitud

mao limaskestast atrofia, samuti maovähkihaigete esimese astme sugulased.

Helicobacter pylori infektsiooni primaarne preventioon ei ole Maastrichti III konsensusdokumendis prioriteediks. See on aga oluline maades, kus *Helicobacter pylori* infektsiooni levimus on suur. Kuna on teada *Helicobacter pylori* infektsiooni leviku teed, oleks kõige lihtsam seda ennetada kas või korraliku käte hügieeni järgimisega. *Helicobacter pylori* infektsiooni primaarne ennetamine populatsioonis võiks olla samuti täiendatud diagnostika- ja ravijuhendite teemaks.

Kirjandus

1. Labotkin K, Maaroos HI, Salupere R. *Helicobacter pylori* infektsiooni ravi juhend. Eesti Arst 1999;3:280–2.
2. Maaroos HI, Peetsalu M, Labotkin K. Peptilise haavandi ravijuhend. Eesti Arst 2004;3:205–11.
3. <http://www.haigekassa.ee/raviastutusele/ravijuhendid/andmebaas/tunnustatud/>
4. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht Consensus Report. The European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPGS). Eur J Gastroenterol Hepatol 1997;9:1–2.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, et al; European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPGS). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:167–80.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht III Consensus Report. Gut 2007; Jan 17: [epub ahead of print].
7. Kolk H, Maaroos HI, Kull I, et al. Open access endoscopy in an epidemiological situation of high prevalence of *Helicobacter pylori* infection: eligibility of the guidelines of the European Society for Primary Care Gastroenterology. Fam Pract 2002;19:231–5.
8. Oona M, Utt M, Nilsson I, et al. *Helicobacter pylori* infection in children in Estonia: decreasing seroprevalence during the 11-year period of profound socioeconomic changes. Helicobacter 2004;9: 233–41.

Summary

Treatment principles of *Helicobacter pylori* infection according to the consensus report of Maastricht III: comparison with the Estonian guidelines on treatment and diagnostics

The role of *Helicobacter pylori* as the main reason for the most common gastric diseases has been confirmed during 25 years of research. Estonian guidelines for the diagnosis and treatment of the diseases associated with *Helicobacter pylori* infection were approved in 1999 and 2004. According to the consensus report of Maastricht III, minor revision of guidelines is needed. Atrophic gastritis, first degree relatives of patients with gastric

cancer and patients who wish to be treated should be included in the group of diseases requiring treatment for *Helicobacter pylori* infection. Stool *Helicobacter pylori* antigen test should be included in the list of noninvasive diagnostic methods. The first line scheme of *Helicobacter pylori* eradication should be complemented with bismuth drugs and duration of treatment after unsuccessful eradication has to be longer than one week.

heidi-ingrid.maaroos@ut.ee