

## تازه های هلیکوباکتر پیلوری از راهنماهای جدید

ترجمه و تلخیص: صادق مسرت

**Table 1: Individual at risk and risk constellation, for which a *H. pylori* eradication is reasonable by cancer-preventive aspects.**

individual at risk / risk constellations	comments
risk gastritis	pangastritis or body-dominant gastritis
first degree relatives of gastric cancer patients	
previous gastric neoplasia	endoscopic resection or partial gastrectomy for gastric adenoma or resected gastric cancer; MALT lymphoma
long-term PPI medication	> 1 year
potential further indication	
atrophy and / or IM	extensive, multifocal atrophy

**Table 2: Preneoplastic risk stratification according to the OLGA system. The classification into stages is performed using the degree of mucosal changes assessed according to the updated Sydney classification. Gastric cancer has been mainly observed in patients with OLGA stage III or IV**

OLGA stages	degree of atrophy	body no atrophy	mild atrophy	moderate atrophy	severe atrophy
antrum (including incisura)	no atrophy	stage 0	stage I	stage II	stage II
	mild atrophy	stage I	stage I	stage II	stage III
	moderate atrophy	stage II	stage II	stage III	stage IV
	severe atrophy	stage III	stage III	stage IV	stage IV

اولسر یا خونریزی از ضایعات معده نداشته باشند هیچ درمان ریشه کنی با وجود مثبت بودن *H. Pylori* انجام نمی گیرد، انجمن CGA آمریکا راجع به درمان کسانیکه در خانواده آنها سرطان معده دیده می شود نظر قاطع ندارد ولی انجمن متخصصین آلمان اندوسکوپیی و برداشتن بافت معده را از چهار منطقه معده (دو عدد از آنتروم و دو عدد از قسمت بالای معده هم از انحنای کوچک و هم از انحنای بزرگ) سفارش می کند (جدول ۱) و مطابق شدت گاستریت که آیا فقط محدود به آنتروم باشد یا در تمام معده منتشر شده باشد (Pangastritis) و یا گاستریت شدت بیشتری در قسمت بالای معده داشته باشد (Corpus Predominant Gastritis) و شدت آتروفی مخاط و بروز متاپلازی انتستینال (Intestinal Metaplasia) خطر سرطان معده را بر طبق درجه بندی III و IV موسوم به Olga و Olgim (جدول ۲) زیادتیر می کند نه تنها ریشه کنی باکتری باید انجام بگیرد بلکه توصیه به انجام اندوسکوپیی در درجات بالاتر در فواصل سه تا ۵ سال می نماید. از آنجاییکه مصرف داروهای ضد اسیدی از نوع PPI به مدت طولانی تر از یک سال باعث ایجاد آتروفی و تغییرات مخاط می گردد انجمن متخصصین آلمان و آمریکا توصیه می کنند که قبل از درمان طولانی مدت بیماران با PPI تست هلیکوباکتر باید انجام گرفته و در صورت مثبت بودن توصیه می شود ریشه کنی باکتر انجام گیرد. هر دو انجمن توصیه می کنند که برای تشخیص هلیکوباکتر پیلوری باید از تست هایی استفاده شود که

در دو سال اخیر سه راهنمای کلی و درمانی در رابطه با هلیکوباکتر پیلوری منتشر شده که شامل راهنمایی های کلی از متخصصین گاستروانترولوژی آمریکا (۱) (CGA) و آلمان (۲) و همچنین راجع به درمان ریشه کنی از طرف جامعه متخصصین گزارش کانادا (۳) می باشد. در اینجا سعی می شود که از این راهنماهای درمانی آنچه که قدری تازگی دارد برای خوانندگان مجله گزارش گزارش گردد، اندیکاسیون های درمانی لازم مثل سابق شامل درمان زخم اثنی عشر و معده، پیشگیری از عود سرطان معده در کسانیکه بافت سرطانی برداشته شده و رزکسیون غیر کامل دارند و لنفوم مالت معده می باشد که متخصصین در درمان این بیماری ها که هلیکوباکتر پیلوری مثبت می باشد کاملاً موافق هستند. (Strong Consensus) ولی در رابطه با درمان دیس پپسی اتفاق نظر وجود نداشته است در رابطه با لنفوم مالت چنانچه درجه ی پیشرفت از نوع I و II (Stage I, II) باشد با مثبت بودن هلیکوباکتر پیلوری درمان ریشه کنی انجام گرفته و دو ماه بیماران تعقیب می شوند چنانچه انفیلتراسیون لنفوم بهبود یافت درمان دیگری لازم نمی باشد. چنانچه در این فاصله لنفوم با ریشه کنی بهبود نیافت باید درمانهای شیمیایی از نوع Rituximab و رژیم Chop انجام گیرد. در بیماران که تحت درمان NSAID یا اسپرین قرار گرفته و دچار خونریزی از ضایعات معده می شوند و یا اگر سابقه اولسر داشته باشند چنانچه *H. Pylori* مثبت دارند باید ریشه کنی در آنها انجام بگیرد ولی اگر سابقه

Table 3: Recommendations for Regimens Used for the Eradication of *H pylori*

Recommendation	Regimen	Definition (see dose table)
First line		
Recommended option	Bismuth quadruple (PBMT)	PPI + bismuth + metronidazole <sup>a</sup> + tetracycline
Recommended option	Concomitant nonbismuth quadruple (PAMC)	PPI + amoxicillin + metronidazole <sup>a</sup> + clarithromycin
Restricted option <sup>b</sup>	PPI triple (PAC, PMC, or PAM)	PPI + amoxicillin + clarithromycin PPI + metronidazole <sup>a</sup> + clarithromycin PPI + amoxicillin + metronidazole <sup>a</sup>
Not recommended	Levofloxacin triple (PAL)	PPI + amoxicillin + levofloxacin
Not recommended	Sequential nonbismuth quadruple (PA followed by PMC)	PPI + amoxicillin followed by PPI + metronidazole <sup>a</sup> + clarithromycin
Prior treatment failure		
Recommended option	Bismuth quadruple (PBMT)	PPI + bismuth + metronidazole <sup>a</sup> + tetracycline
Recommended option	Levofloxacin-containing therapy (usually PAL)	PPI + amoxicillin + levofloxacin <sup>c</sup>
Restricted option <sup>d</sup>	Rifabutin-containing therapy (usually PAR)	PPI + amoxicillin + rifabutin
Not recommended	Sequential nonbismuth quadruple therapy (PA followed by PMC)	PPI + amoxicillin followed by PPI + metronidazole <sup>a</sup> + clarithromycin
Undetermined	Concomitant nonbismuth quadruple therapy (PAMC)	PPI + amoxicillin + metronidazole <sup>a</sup> + clarithromycin

<sup>a</sup> Tinidazole may be substituted for metronidazole.

<sup>b</sup> Restricted to areas with known low clarithromycin resistance (< 15%) or proven high local eradication rates (> 85%) (see statement 5).

<sup>c</sup> There is some evidence that adding bismuth to this combination may improve outcomes.

<sup>d</sup> Restricted to cases in which at least 3 recommended options have failed (see statement 13).

معده سبب آتروفی مخاط در Corpus شده و اسید معده کم ترشح شود و باکتری ها از پایین معده به بالای معده هجوم کنند لازم است که در هنگام اندوسکوپی نمونه بافت هم از آنتروم و هم از Corpus گرفته شود. در حالات زیر امکان اینکه باکتری در بافت معده دیده نشود وجود دارد:

۱. درمان با PPI
۲. وجود خون در معده
۳. گاسترکتومی قسمتی از معده
۴. وجود آتروفی و انتستینال متاپلازی مخاط
۵. وجود ضایعات سرطانی معده و لنفوم مالت

برای اثبات ریشه کنی موفقیت آمیز باید بعد از ۴ هفته پس از اتمام مصرف دارو و درحالت اینکه بیمار داروهای PPI مصرف می کند دو هفته بعد از خاتمه درمان بافت معده مورد معاینه قرار گیرد.

معاینه بافت معده و کشت باکتری برای وجود مقاومت باکتری به آنتی بیوتیک ها هنگامی انجام می تواند بگیرد که لاکت بیماران دو مرتبه از رژیمهای درمانی استفاده کرده باشند. انجمن متخصصین آمریکا و آلمان هر دو معتقدند که موفقیت درمان ریشه کنی باید با انجام تست ها سنجیده شود.

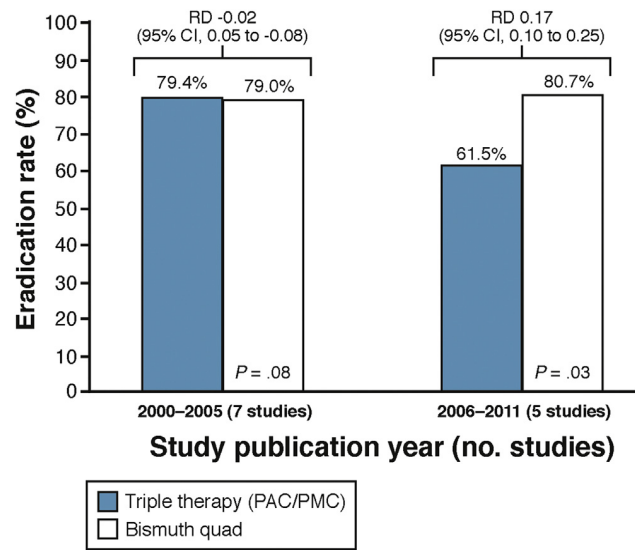
موفقیت درمان ریشه کنی با رژیم های مختلف باید حداقل بیشتر از ۸۰ درصد باشد و عواقب مشکل ساز و غیر قابل تحمل رژیم های درمانی باید کمتر از ۵ درصد باشد. در کشور آمریکا و در ممالک اروپا انجمن ها درمان رژیم سه دارویی با PPI و آموکسی سیلین و کلاریترومایسین (Clarithromycin) را تجویز می کردند ولی از

وجود عفونت فعلی را با حاسیت و اختصاصیت بالایی نشان دهند. این تست های غیر تهاجمی شامل اورآز تنفسی (Urease breath test = UBT) و اثبات آنتی ژن باکتری در مدفوع بوده و در صورت انجام آندوسکوپی تست اورآز با نمونه بافتی و هیستولوژی به روش Giemsa یا Wartin-Starry و یا آیمون هیستوشیمی می باشد باید توجه داشت که در هیستولوژی وجود سلولهای گرانولوسیت خود دلیل عفونت با هلیکوباکتر پیلوری است و با همراه دیدن باکتریها فقط به روش Giemsa و یا متدهای پیشرفته تر که در بالا ذکر شد عفونت کاملاً ثابت می شود. در سال های اخیر امکان تشخیص عفونت به وسیله تست های دیگر که به پزشکان با آزمایش خون یا بزاق دهان و یا نمونه ادرار امکان انجام تشخیص را در مطب عملی می سازد. پیشنهاد شده است که هیچکدام مورد اطمینان نمی باشند و از انجام آن باید خودداری کرد. آن چیزیکه هم متخصصین آمریکا و هم آلمان توصیه می کنند ضرورت انجام دو تست هم زمان برای اثبات عفونت هلیکوباکتری می باشد زیرا معتقدند که بعلت وجود حاسیت و اختصاصیت ۸۵ تا ۹۰ درصد در تست های ذکر شده انجام دو تست هم زمان هم برای اثبات عفونت قبل از درمان و هم برای ریشه کنی عفونت پس از درمان لازم می باشد. فقط هنگامی که بیمار زخم اثنی عشر دارد انجام یک تست و مثبت شدن آن کافی می باشد همچنین چنانچه نمونه بافت که حتما باید از دو منطقه یعنی آنتروم و بدنه بالای معده برداشته شود، بوسیله رنگ آمیزی Giemsa باکتری و هم زمان سلولهای التهابی (Granulocytes) دیده شد وجود عفونت حتمی می باشد و احتیاج به اثبات عفونت با تست دیگر نیست. از آنجاییکه ممکن است گاستریت منتشره در قسمت بالای

بیماران نسبت به فورازولیدون ممکن است بروز خارش و زردی با تجویز بیش از یک هفته نشان می دهند باید از آن برای یک هفته استفاده نمود و درمان کوتاه مدت آن کاملاً اثربخش بوده و کافی می باشد. متخصصین انجمن کانادا بر طبق یک بررسی متاآنالیز که موسسه Cochrane انجام داده است توصیه می کنند که رژیم درمانی اصولاً باید بجای ۷ تا ۱۰ روز به مدت ۱۴ روز انجام گیرد زیرا موفقیت ریشه کنی در ۴۵ بررسی درمان هدفمند (Intention to treat) به مدت ۱۴ روز با ۸۲ درصد در مقابل ۷ روز با ۷۳ درصد بوده است. در دوازده بررسی دیگر با یک رژیم درمان ۱۴ روزه با ۸۴ درصد در مقابل درمان ده روزه با ۷۹ درصد موفقیت ریشه کنی داشته است. جداول شماره ۱ و ۲ مربوط به راهنمای متخصصین آلمان (۲)، شکل ۱ و جدول ۳ مربوط به راهنمای متخصصین کانادا (۳) می باشد.

## REFERENCES

1. Chey WD, et al. ACG clinical guideline: Treatment of *Helicobacter Pylori* infection. *Am J Gastroenterology* 2017;112:212-228.
2. Fischbach W, et al. S2K-guideline *Helicobacter Pylori* Gastroenterology ulcer disease. *Z. Gastroentrol* 2017;54:167-206.
3. Fallone C. A, et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter Pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016;151:51-69.
4. Mohammadi M. et al. Furazolidon, an underutilized drug for H. Pylori eradication: Lessons from Iran. *Dig Dis Sci* 2017; in press.



**Fig.1:** Pooled successful eradication (ITT) in subgroup analysis according to year of study publication. Based on data from a meta-analysis by Venerito et al. RDs are shown as proportions rather than percentages

آنجاییکه کلاریترومایسین در دهه اول بعد از ۲۰۰۰ در جامعه استفاده شده است و مقاومت در مقابل کلاریترومایسین افزایش یافته است. انجمن ها مانند دو دهه قبل بعلت عدم موفقیت درمانی با این دارو همانطوریکه در شکل ۱ دیده می شود از توصیه خط اول درمان با رژیم سه دارویی با محتوای کلاریترومایسین پرهیز می کنند و معتقدند اگر میزان مقاومت باکتری به این دارو بیش از ۱۵ درصد در جامعه باشد باید از رژیم چهار دارویی PPI همراه آموکسی سیلین و تتراسیکلین (Tetracycline) همراه بیسموت بعنوان خط اول درمان استفاده کرد. انجمن CGA آمریکا در اینجا بعنوان درمان آلترناتیو اضافه کردن مترونیدازول (Metronidazole) را به درمان سه دارویی با محتویات PPI و آموکسی سیلین و کلاریترومایسین توصیه می کند. در صورتیکه انجمن متخصصین کانادا درمان چهار دارویی PPI و آموکسی سیلین (Amoxicillin) و تتراسیکلین (Tetracycline) و بیسموت را به مدت ۱۴ روز هم برای خط درمان اول و هم در صورت عدم موفقیت درمانی با رژیم های دیگر بعنوان خط درمان ثانوی توصیه می کند. (جدول ۳)

مدتهاست که هم در آمریکا و هم در کشورهای اروپایی داروی فورازولیدون (Furazolidone) که در ایران وجود دارد و از آن مدتهاست بجای کلاریترومایسین همراه PPI و بیسموت و آموکسیسیلین برای درمان ریشه کنی استفاده می شود. این دارو به عنوان اینکه ممکن است ماده کارسینوژن (Carcinogen) باشد در این کشورها وجود ندارد با اینکه در انسان گزارش ثابت شده راجع به خطر بروز آن منتشر نشده است جای بسیار تعجب است که از مترونیدازول برای رژیم ریشه کنی استفاده می شود در صورتیکه خطر ایجاد سرطان، مصرف طولیل المدت آن ثابت شده است. (۴) آنچه که باید مورد توجه قرار گیرد آنست که همه این داروها را میتوان برای دو هفته به بیماران تجویز کرد ولی از آنجاییکه حدود ۵ درصد از