

הליקובקטר פילורי קווים מנחים לגישה וטיפול 2018

נכתב על ידי:

ד"ר דורון בולטין
פרופ' חיים שירין

בשם:

האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד

2019 ינואר



נכתב על ידי:

ד"ר דורון בולטין - מנהל מרפאת הליקובקטר ודיספפסיה, מערך לגסטרואנטרולוגיה, מרכז

רפואי רבין, בי"ח בילינסון, פתח תקוה

פרופ' חיים שירין - מנהל מכון לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד, מרכז רפואי שמיר (אסף הרופא),
צריפין

בשם:

האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד

הקדמה

הנחיות קליניות מהוות את אחד הכלים המרכזיים בתחום הבטחת איכות ובטיחות הטיפול הרפואי במסגרת עקרון "תורת העבודה הקלינית". הצורך בכתיבת הנחיות ישראליות מעודכנות לאבחון וטיפול בחיידק הליקובקטר פילורי (ה.פ.) נובע מההנחיות החדשות שפורסמו לאחרונה ע"י האיגוד האמריקאי^(1,2), האירופאי⁽³⁾ והקנדי⁽⁴⁾ וכן מההנחיות החדשות שפורסמו ע"י קבוצת מומחים לפני כ-3 שנים בקיוטו, 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 עמידויות 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.

אפידמיולוגיה

ה.פ. הוא אחד הפתוגנים החיידקיים השכיחים בעולם וככל הנראה האדם הוא המאכסן העיקרי ואולי היחיד של חיידק זה. השכיחות גבוהה יותר בארצות מתפתחות (50.8%) לעומת ארצות מפותחות (עד 34.7%) (יותר בקרב מבוגרים (48.6%) מאשר בילדים (32.6%))⁽⁶⁾. דרך ההעברה המדויקת של החיידק טרם הובררה וההנחה היא שההדבקה היא fecal-oral בארצות מתפתחות ו-gastro-oral בארצות מפותחות. ככלל, שכיחות הזיהום גבוהה יותר בקרב שכבות סוציו-אקונומיות נמוכות. ישנן עדויות רבות על הידבקות בגיל צעיר, כאשר סביבת ההדבקה העיקרית הוא הבית, על רקע מגע קרוב עם בני משפחה כמו הקשר הפיזי הקרוב בין האם לילדיה ו\או קשר בין אחים. זאת, למרות ש-Delpport וחבריו לא הצליחו להראות העברה אנכית במשפחות⁽⁷⁾. הנתון העדכני באוכלוסייה הישראלית אינו ידוע אך הנחת היסוד שלנו כי שכיחותו בקרב האוכלוסייה המבוגרת (מעל גיל 50) גבוהה וגם בקרב הילדים עולה על 20%.

אצל מי מומלץ לבדוק הליקובקטר פילורי?

השינוי הבולט ביותר בהנחיות הבינלאומיות האחרונות הוא **שמומלץ להכחיד את החיידק**, שהוכרז כקריצינוגן בשנת 1994⁽⁸⁾, **אצל כל מטופל כאשר הוא מאובחן**. זו החלטה שמייתרת 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 או אדנוקרצינומה של הקיבה, קרובים מדרגה ראשונה של חולי סרטן קיבה, חולי דיספפסיה, שימוש ממושך באספירין, NSAID או ב-PPI, אנמיה מחסר ברזל או חסר ויטמין B12 מסיבה לא ברורה** ⁽⁹⁾ (ITP) Idiopathic Thrombocytopenic Purpura-

בדיקת הנשיפה ובדיקת אנטיגן בצואה הן שתי השיטות הלא פולשניות המקובלות והאמינות ביותר הן לגילוי החיידק והן לוודא הכחדה בסיום הטיפול. במידה והחולה עובר גסטרוסקופיה, האבחנה תיעשה על ידי אחת משתי השיטות המבוססות על ביופסיה מרירית הקיבה והן: מבחן אוראז מהיר (Rapid Urease Test) /או היסטולוגיה. שתי שיטות נוספות המבוססות על ביופסיה הן תרבות 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 החיידק בקיבה ונוכחות מטפלזיה אינטסטינלית, מקטינים עוד יותר את מהימנות התבחנים. **על כן מומלץ להפסיק PPI ל-14 ימים ואנטיביוטיקה או תרופות מקבוצת ביסמוט 4 שבועות לפני בדיקות אלו**, אלא אם קיימת התוויה נגד להפסקת הטיפול (מחשש לדימום למשל). במידה ובוצעה בדיקת ה.פ. ע"י תבחין אוראז או היסטולוגיה תחת טיפול של אחת מהתרופות הנ"ל, רצוי לציין שהבדיקות בוצעו תחת טיפול ב-PPI או אנטיביוטיקה וקיימת אפשרות שהתוצאה תהיה שלילית כוזבת (false negative) ⁽¹⁰⁾. מומלץ לוודא הכחדה של החיידק לפחות 4 שבועות לאחר סיום טיפול אצל כל המטופלים ע"י 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. תהליך זה נמשך עשרות שנים ומושפע מגורמים גנטיים וסביבתיים נוספים. Correa תיאר שרשרת התפתחויות זו עוד לפני גילוי ה.פ. והתלבט לא פעם בשאלה מהו הגורם לגסטריטיס כרונית שמניע את התהליך הזה ⁽¹¹⁾. גילוי ה.פ. ב-1983, סיפק את התשובה לחוליה החסרה בשרשרת ופתר חידה זו. כעת נשאלה השאלה מהו שלב ה-"אל חזור" - שממנו והלאה לא ניתן למנוע התפתחות של סרטן קיבה. מקובל כיום להניח שהכחדת החיידק בשלב של גסטריטיס אטרופית, ולא בשלב מאוחר יותר של מטפלזיה אינטסטינלית, יכולה למנוע התפתחות סרטן קיבה ^(12,13). אכן ממצאים אלו הביאו את ההנחיות על הצורך במעקב אנדוסקופי אצל חולים עם ממצאים טרום סרטניים בקיבה ⁽¹⁴⁾. 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 גידול מסוג אדנוקרצינומה של הקיבה וזאת במטרה להקטין את הישנות המחלה ⁽¹⁵⁾.

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.

סיפור משפחתי של קרצינומה או לימפומה של הקיבה

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 ^(16,17).

הליקובקטר פילורי ודיספפסיה (Dyspepsia)

אצל מטופל מתחת לגיל 60 עם דיספפסיה ללא סימני "אזהרה" (ירידה במשקל, דימום ממערכת העיכול, דיספגיה, מסה בטנית, אנמיה מחסר ברזל) הגישה המקובלת היא "בדוק וטפל" (Test and treat) ^(18,19) זאת, למרות התועלת הנמוכה של הכחדת ה.פ. אצל חולים עם דיספפסיה, שמתבטאת בהחלמה קלינית ב-8% בלבד בהשוואה לטיפול ב-PPI או פלצבו ⁽²⁰⁾. אחד השינויים בהנחיות האחרונות הוא שלא ניתן לאבחן דיספפסיה פונקציונלית אלא לאחר שמוודאים שלחולה אין ה.פ. או שאצל חולה עם ה.פ. מוודאים את הכחדת החיידק.

הליקובקטר פילורי ומחלת ההחזר הקיבתי ושטי

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 ⁽²¹⁾. 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 ⁽²²⁾. בנוסף Rokkas וחבריו הראו שיש קשר הפוך ומשמעותי בין ה.פ. לבין ושת ע"ש ברט ואדנוקרצינומה של הוושט ⁽²³⁾. העובדה שקיים קשר הפוך בין שתי המחלות הללו שקשורות באופן ישיר ל-GERD לבין ה.פ. מחלישה 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 שמשתמשים באופן כרוני ב-PPI מומלץ לבדוק את נוכחות החיידק ולטפל באלו שנמצאו חיוביים. המחשבה מאחורי המלצה זו היא ששימוש ממושך ב-PPI משנה את מיקום הדלקת בקיבה מהאנטרום לגוף הקיבה וזו עלולה 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 פפטי ודימום ממערכת העיכול העליונה. לכן ההנחה הקלינית היא שהכחדת החיידק לפני או במקביל לטיפול באספירין או NSAIDs יכולה להקטין תופעות לוואי אלו ואולי אף לשמש כטיפול תחליפי לסותרי חומצה ולמנוע את תופעות הלוואי הקשורות בטיפול ממושך ב-PPI ולהביא גם לחסכון כלכלי משמעותי.

Lanas וחבריו הראו שה.פ. הוא גורם סיכון בלתי תלוי לדימום מדרכי העיכול העליונות אצל חולים המטופלים **במינון נמוך של אספירין** ⁽²⁴⁾. Chan וחבריו השוו את יעילות הטיפול באומפרזול לעומת הכחדה של ה.פ. אצל חולים 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** ⁽²⁵⁾. 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 ופלביקס ו/או ב-NSAIDs באופן כרוני. כל החולים עם כיב פפטי בעברם או שדימום תחת טיפול באספירין או ב-NSAIDs צריכים לעבור בדיקה לגילוי ה.פ. ולטפל במידה ונמצאו חיוביים. אם הדימום היה על רקע טיפול באספירין בלבד, ייתכן והכחדת החיידק יכולה למנוע טיפול כרוני ב-PPI למרות שההחלטה 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. ⁽²⁶⁾.

הליקובקטר פילורי ומחלות שאינן קשורות למערכת העיכול

בשלב זה נמצא קשר בין ה.פ. לבין אנמיה מחוסר ברזל ו-ITP ולכן מומלץ להכחיד את החיידק אצל חולים עם ITP 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 אתיולוגיה ברורה.

טיפול

מחקרים בכל העולם מצביעים על ירידה ביעילות הטיפול האנטיביוטי ועליה בעמידות ה.פ. לטיפול. הגורם העיקרי לכך הוא העלייה בעמידות לקליטרומיצין Clarithromycin. ההנחיות ממליצות שלא להשתמש בטיפול המשולש המסורתי באזורים בהם העמידות לקליטרומיצין היא מעל 15% ו/או קיימת עמידות גבוהה למטרונידזול/טינידזול. נסקור בקצרה את הטיפולים הקיימים (טבלה 1) 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 במהלך תקופת המחקר (59.2, 63.3, 65.7, 66, 69, 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 ⁽²⁷⁾.

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 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 ההיענות 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.

מהו מינון ה-PPI המומלץ והאם יש העדפה ל-PPI מסוים?

אנו ממליצים על טיפול בנקסיום (Esomeprazole) במינון 40 מ"ג פעמיים ביום למשך כל תקופת הטיפול כדי להעלות את יעילות הטיפול בקרב מטופלים שהם rapid metabolizers של PPI ⁽²⁸⁾ אין צורך בהמשך טיפול ב-PPI מעבר לתקופת ההכחדה אלא אם קיימת התוויה מפורשת לכך.

טיפול קו ראשון

אנו ממליצים על אחד מהטיפולים הבאים:

- 1) טיפול מרובע ללא ביסמוט
- 2) טיפול מרובע עם ביסמוט
- 3) טיפול עוקב

לא מומלץ טיפול משולש או טיפול מבוסס על לבופלוקסצין. ניתן לשקול טיפול משולש רק במקרים שלא נמצאה עמידות ה.פ. לקלריטרומיצין לפני התחלת הטיפול.

טיפול מרובע ללא ביסמוט (Concomitant - non-bismuth quadruple therapy)

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

טיפול מרובע עם ביסמוט (Bismuth quadruple therapy)

טיפול מרובע זה כולל שילוב של PPI, טטרציקלין, ביסמוט ומטרונידזול/טינידזול למשך 10-14 ימים והוא מומלץ כקו טיפולי ראשון באזורים עם עמידות גבוהה לקלריטרומיצין ומטרונידזול/טינידזול גם יחד כמו בישראל. גם משלב זה נחשב יעיל אך עם הענות 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 קלריטרומיצין ומטרונידזול/טינידזול⁽³⁻⁴⁾. בהעדר נתונים עדכניים על יעילותו בארה"ב ההנחיות האמריקאיות המליצו להשאיר טיפול זה⁽¹⁾. העבודה היחידה בישראל עם הטיפול העוקב שפורסמה ב-2011 הדגימה יעילות גבוהה עם היענות גבוהה ותופעות לוואי מועטות⁽²⁹⁾. בשלב זה החלטנו להשאיר טיפול זה למשך 10-14 ימים, כאפשרות **טיפול קו ראשון** בישראל.

טיפול קו שני - מהו הטיפול המומלץ לחולה שנכשל בטיפול קו ראשון?

טעות נפוצה היא לחזור על הטיפול הלא יעיל ומומלץ להימנע מכך. מומלץ להימנע בטיפול קו שני ממשלב שמכיל את אותן אנטיביוטיות שהיו בשימוש בקו הטיפולי הראשון. בקו טיפול שני אנו ממליצים על אחד מהטיפולים הבאים:

- 1) טיפול מרובע עם ביסמוט (עדיף בחולה שטופל במשלב שמכיל קלריטרומיצין)
- 2) טיפול משולש עם לבופלוקסצין (עדיף בחולה שטופל במשלב שמכיל קלריטרומיצין)
- 3) טיפול מרובע ללא ביסמוט (עדיף בחולה שטופל במשלב שלא מכיל קלריטרומיצין)
- 4) טיפול משולש עם ריפבוטין (Rifabutin)
- 5) לא מומלץ טיפול עוקב כקו טיפול שני

טיפול קו שלישי

לאחר שני כישלונות טיפוליים מומלץ לבצע גסטרוסקופיה עם תרביית באחד המרכזים שבהם המעבדה הבקטריולוגית מצליחה לגדל את החיידק בהצלחה. לחילופין ניתן לנסות טיפול משולש עם ריפבוטין (Rifabutin).

מהו הטיפול לחולה אלרגי לפניצילין?

ניתן לטפל בחולים אלו בטיפול מרובע שכולל ביסמוט. הרושם שלנו הוא שמרבית החולים שמדווחים על אלרגיה לפניצילין אין להם רגישות אמיתית לפניצילין. על כן ניתן ומומלץ לשלוח חולים אלו למרפאה אלרגית לביצוע מבחן תגר לוודא האם האלרגיה היא אמיתית. כאמור מרביתם יוכלו לבסוף להיות מטופלים במשלב שכולל אמוקסיצילין.

סיכום

חיידק המאה ה-20, הליקובקטר פילורי, הביא למהפכה בהבנה ובגישה הטיפולית לכיב פפטי 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 ראות או זיהום בדרכי השתן. על פי הפרסומים ממרכזים שונים בישראל ההצלחה של הטיפול המשולש, כאשר ניתן כקו טיפולי ראשון, היא כ-60-80%. אחוזי הצלחה אלו נמוכים ואינם מקובלים בעולם המערבי. לכן ההמלצה שלנו היא להפסיק שימוש בטיפול משולש להכחדת החיידק. לחילופין, אנו מאמצים משלבים אנטיביוטיים שהומלצו בקווים המנחים הבינלאומיים העדכניים אך ערים לעובדה שיכולה להיות שונות גיאוגרפית. בחירות אלו ישפרו את סיכויי הצלחת הטיפול ויקטינו את עמידות החיידק.

אנו כקלינאים נמשיך להתעדכן בגילויים החדשים לגבי פעילותו ועמידותו של ה.פ. וחשוב יותר שנמשיך ליישם את ההנחיות הקליניות אצל החולים שלנו.

תקציר ההמלצות

המלצה 1

להכחיד את החיידק אצל כל חולה שאובחן עם ה.פ. ללא קשר להתוויה שבגללה נבדק.

המלצה 2 - לבדוק את נוכחות החיידק אצל כל המטופלים עם:

- מחלת כיב פעילה או סיפור עבר של כיב פפטי.
- אדנוקרצינומה או לימפומה מסוג MALT בקיבה.
- דיספפסיה.
- אנמיה מחסר ברזל או חסר B12 ללא סיבה ברורה לאחר ברור.
- מבוגרים עם ITP.
- מטופלים שמיועדים לקבל מינון נמוך של אספירין או טיפול ממושך ב-NSAIDs או טיפול ממושך ב-PPI.
- ספור משפחתי של אדנוקרצינומה בקיבה.
- אין צורך בבדיקת נוכחות החיידק 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 מתחת לגיל 60 ללא סימני אזהרה (ירידה במשקל, קושי בבליעה, הקאה, שחרה או אנמיה מחסר ברזל).

המלצה 4 - כיצד לאבחן?

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

המלצה 5 - מהו משך הטיפול המומלץ?

במטרה להעלות את ההיענות לטיפול ולהקטין עלויות כלכליות, מומלץ לטפל לפחות 10 ימים ולא יותר מ 14 ימים.

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

אנו ממליצים על טיפול בנקסיום (Esomeprazole) במינון 40 מ"ג פעמיים ביום למשך כל תקופת הטיפול כדי להעלות את יעילות הטיפול בקרב מטופלים שהם rapid metabolizers של PPI. 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 במאקרולידים, תופעות לוואי או קושי בהיצמדות למתווה הטיפולי.

טיפול קו ראשון - יכלול את אחד מהמישלים הבאים:

- טיפול מרובע ללא ביסמוט
- טיפול מרובע עם ביסמוט
- טיפול עוקב

טיפול קו שני לחולה שנכשל בטיפול קו ראשון

לא לחזור על הטיפול בקו ראשון ולהימנע ממשלב שמכיל אנטיביוטיקות שהיו בשימוש בקו הטיפולי הראשון. בקו טיפול שני אנו ממליצים על אחד מהטיפולים הבאים:

- טיפול מרובע עם ביסמוט (עדיף בחולה שטופל במשלב שמכיל קלריטרטמיצין)
- טיפול משולש עם לבופלוקסצין (עדיף בחולה שטופל במשלב שמכיל קלריטרטמיצין)
- טיפול מרובע ללא ביסמוט (בחולה שטופל במשלב שלא מכיל קלריטרטמיצין)
- לא מומלץ טיפול עוקב כקו טיפול שני

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 לחילופין בדיקת רגישות לחידק 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 הבקטריוλογית מצליחה לגדל את החידק בהצלחה.
- האנטיביוטיקות שבאופן שגרתי מומלץ לבדוק את הרגישות אליהן צריכות לכלול: אמוקסיצילין, קלריטרטמיצין, לבופלוקסצין, מטרונידזול וטסרציקלין.
- 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 נשימה.

המלצה 9 - מטופלים אלרגיים לפניצילין

בשלב ראשון מומלץ להפנות את המטופל למרפאה אלרגיה ולשלול 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.פ. 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 באוכלוסיה המקומית.

1. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW & Moss SF, ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*, 2017;112:212-239.
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. Malfertheiner 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;64:1353-1367.
6. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V & al, Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018;47:868-876.
7. Delport W, Cunningham M, Olivier B & al, A population genetics pedigree perspective on the transmission of *Helicobacter pylori*. *Genetics*, 2006;174:2107-2118.
8. [No authors listed], Infection with *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 1994;61:177-240.
9. 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;113(6):1231-1240.
10. 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;4:762-769.
11. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol*, 1995;19(Suppl 1):37-43.
12. 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;19(1):166-175.
13. Mera RM, Bravo LE, Camargo MC, Bravo JC & 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;67(7):1239-1246.

14. O'Connor A, McNamara D, O'Moráin CA, Surveillance of gastric intestinal metaplasia for the prevention of gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;(9):CD009322.
15. Choi JM, Kim SG, Choi J & al, Effects of *Helicobacter pylori* eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*, 2018;88(3):475-485.
16. El-Omar EM, 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.
17. 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;22(9):112811-11233.
18. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN & al, ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jul;112(7):988-1013.
19. 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;128:1838-1844.
20. Vakil NB, Howden CW, Moayyedi P & al, White Paper AGA: Functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017;15:1191-1194.
21. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E & al, Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*, 2018;67(7):1351-1362.
22. Raghunath AS, Hungin AP, Wooff D & al, 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;20:733-744.
23. 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.
24. 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;110:684-689.
25. 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;344:967-973.

26. 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;52:1502-1517.
27. 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.
28. 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;36:414-425.
29. 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;16:229-233.
30. Moshkowitz M, Konikoff FM, Peled Y & al, One-week triple therapy with omeprazole, clarithromycin and tinidazole for *Helicobacter pylori*: differing efficacy in previously treated and untreated patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996;10:1015-1019.
31. Gal E, Abuksis G, Fraser G & al, 13C-urea breath test to validate eradication of *Helicobacter pylori* in an Israeli population. *Isr Med Assoc J*, 2003;5:98-100.
32. Niv Y. Effectiveness of omeprazole- versus lansoprazole-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Dis Sci*, 2005;50:839-841.
33. Shirin H, Levine A, Shevah O & al, Eradication of *Helicobacter pylori* can be accurately confirmed 14 days after termination of triple therapy using a high-dose citric acid-based 13C urea breath test. *Digestion*, 2005;71:208-212.
34. Shmueli H, Yahav J, Samra Z & al, Effect of cranberry juice on eradication of *Helicobacter pylori* in patients treated with antibiotics and a proton pump inhibitor. *Mol Nutr Food Res*, 2007;51:746-751.
35. Niv Y, Abuksis G & Koren R, 13C-urea breath test, referral patterns, and results in children. *J Clin Gastroenterol*, 2003;37:142-146.
36. Levine A, Milo T, Broide E & al, Influence of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux symptoms and epigastric pain in children and adolescents. *Pediatrics*, 2004;113:54-58.
37. Faber J, Bar-Meir M, Rudensky B & al, Treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection in children: is in vitro susceptibility testing helpful? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005;40:571-574.

38. Avidan B, Weiss B, Chowers Y & al, Sensitivity and resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotic treatment. [Article in Hebrew]. Harefuah, 1999;137:272-274.
39. Samra Z, Shmueli H, Niv Y & al, Resistance of *Helicobacter pylori* isolated in Israel to metronidazole, clarithromycin, tetracycline, amoxicillin and cefixime. J Antimicrob Chemother, 2002;49:1023-1026.
40. Peretz A, Paritsky M, Nasser O & al, Resistance of *Helicobacter pylori* to tetracycline, amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in Israeli children and adults. J Antibiot (Tokyo), 2014;67(8):555-557.
41. Yahav J, Shmueli H, Niv Y & al, In vitro activity of levofloxacin against *Helicobacter pylori* isolates from patients after treatment failure. Diagn Microbiol Infect Dis, 2006;55:81-83.
42. Boltin D, Ben-Zvi H, Perets TT & al, Trends in secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* from 2007 to 2014: has the tide turned? J Clin Microbiol, 2015;53:522-527.
43. Peretz A, Paritsky M, Dinisman-Zavulunov E & al, Susceptibility of *Helicobacter pylori* to Levofloxacin and Rifampicin in Israel. Microb Drug Resist, 2015;21:448-451.
44. Pastukh N, Binyamin D, On A & al, GenoType® HelicoDR test in comparison with histology and culture for *Helicobacter pylori* detection and identification of resistance mutations to clarithromycin and fluoroquinolones. Helicobacter, 2017;22.
45. Khoury J, Geffen Y, Shaul R & al, Secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolates in Israeli children and adults. J Glob Antimicrob Resist, 2017;10:182-185.
46. Zevit N, Levy I, Shmueli H & al, Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Israeli children. Scand J Gastroenterol, 2010;45:550-555.
47. Pastukh N, Peretz A, Brodsky D & al, Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* strains isolated from children in Israel. J Glob Antimicrob Resist, 2018;12:175-178.
48. Kori M, Yahav J, Berdinstein R & al, Primary and secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Israeli children and adolescents. Isr Med Assoc J, 2017;19:747-750.

טבלה 1: אפשרויות טיפוליות בהליקובקטר פילורי בישראל

משלב	סוג הטיפול
BISMUTH (KALBETEN) 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 10-14 ימים
AMOXYCILLIN 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 10-14 ימים
ESOMEPRAZOLE 40 mg (b.i.d.)+ AMOXYCILLIN 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 5-7 ימים ראשונים 5-7 מיד לאחר מכן
ESOMEPRAZOLE 40 mg (b.i.d.) + AMOXYCILLIN 1gr (b.i.d.) + LEVOFLOXACIN 500 mg (o.d.)	טיפול משולש עם לבופלוקסצין 10-14 ימים
ESOMEPRAZOLE 40 mg (b.i.d.)+ AMOXYCILLIN 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 בקרוב מבוגרים וילדים

מבוגרים	שנה	מס'	AOC%	AOM%	OCT%	SEQ%
Moshkowitz et al. ³⁰ APT	1996	144			1st – 96 2nd- 56	
Gal et al. ³¹ IMAJ	2003	539	81.3	66.1		
Niv et al. ³² Dig Dis Sci	2005	97	O-79.4 L-71.8			
Shirin et al. ³³ Digestion	2005	233	79.9			
Shmueli et al. ³⁴ Mol Nutr Food Res	2007	88+712	82.5			
Schmilowitz-Weiss et al. ²⁹ Helicobacter	2011	120				95.8
ילדים	שנה	מס'	AOC%	AOM%	OCT%	SEQ%
Niv et al. ³⁵ J Clin Gastro	2003	435	57.5			
Levine et al. ³⁶ Pediatrics	2004	95	82.4			
Faber et al. ³⁷ J Ped Gastro Nutr	2005	265	62.6	73.4		

A-אמוקסיצילין

O-אומפרזול

M-מטרונידזול,

C-קלריטרומיצין

T-טינידזול,

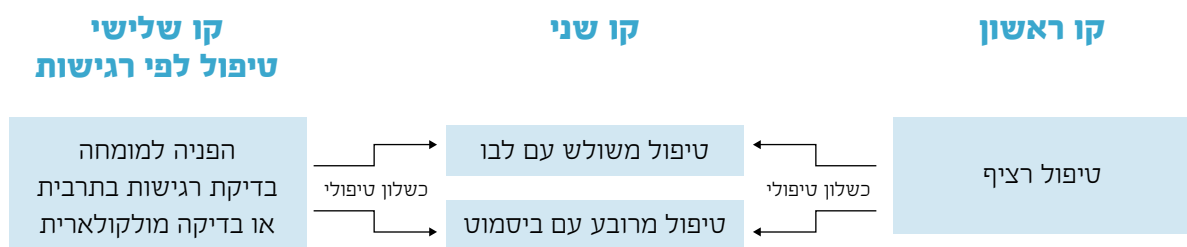
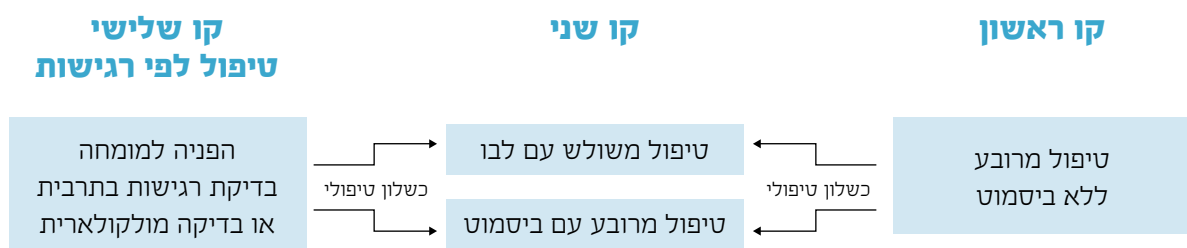
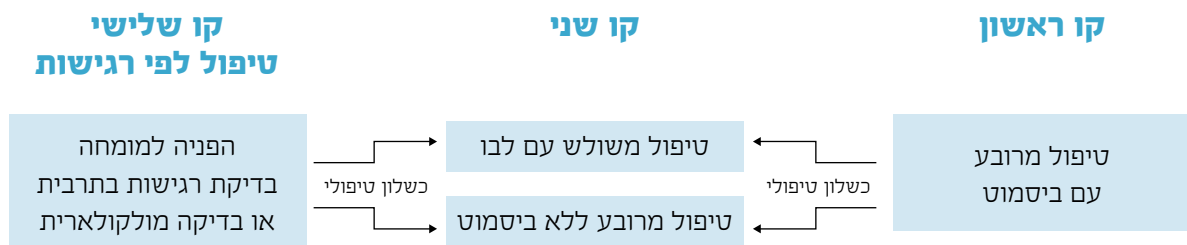
SEQ-טיפול עוקב

טבלה 3: שעורי עמידות להליקובקטר פילורי במבוגרים וילדים נאיביים
או לאחר כשלון טיפולי קודם בישראל

מבוגרים	שנה	מס'	MZ%	CLA%	LEVO%	TETRA %	AMO%
Avidan et al. ³⁸ Harefuah	1999	40	67	10			
Samra et al. ³⁹ J Antimicrobial Chemotherapy	2002	110	38.2	8.2		0	0.9
Peretz A40 J Antibiot (Tokyo)	2014	44	70	22.3		2.3	2.3
Samra et al. (2 nd) ³⁹ J Antimicrobial Chemotherapy	2002	28	60.7	46.4		0	0
Yahav et al. (3 rd) ⁴¹ Diag Microbiol Infec Dis	2006	70	57.1	65.7	18.6		
Boltin et al. (3 rd) ⁴² J Clin Microbial	2015	1042	64.4	57.2	5.1		
*Peretz A ⁴³ Microb Drug Resist	2015				10.2		
Pastukh N (not naive) ⁴⁴ Helicobacter	2017	85		68.2	20		
Khoury J. (not naive) ⁴⁵ J Global Antimicrob Resistance	2017	23	61	39	21	7	8.6
ילדים	שנה	מס'	MZ%	CLA%	LEVO%	TETRA %	AMO%
Faber et al. ³⁷ J Ped Gastr Nutr	2005	105	31.4	15			
Zevit et al. ⁴⁶ (naive) Scan J Gastro (2 nd)	2010	55	19 52	25 42	0	0	0
Peretz A ⁴⁰ J Antibiot (Tokyo)	2014	41	24	24.4		2.4	12.2
Pastukh N ⁴⁷ J Global Antimicrob Resistance	2018	89	8	35	2	8	12
Kori et al. ⁴⁸ (naive) IMAJ (not naive)	2017	95 28	32.6 61	9.5 29			

*העבודה כללה מבוגרים וילדים. AMO-אמוקסיצילין, MZ- מטרונידזול, CLA- קלריטרומיצין, LEVO-לבופלוקסצין, TETRA - טטראצקלין

תרשים 1: אלגוריתם טיפולי בהליקובקטר פילורי





ההסתדרות הרפואית בישראל

המכון לאיכות ברפואה

חזרה לתוכן העניינים