

**HELICOBACTER PYLORI A DYSPEPSIE  
STUDIE V PRIMÁRNÍ PÉČI**

**Bohumil Seifert**

2005

# **HELICOBACTER PYLORI A DYSPEPSIE STUDIE V PRIMÁRNÍ PÉČI**

Disertační práce

MUDr. Bohumil Seifert  
Ústav všeobecného lékařství  
1. lékařská fakulta University Karlovy v Praze

Školitel:  
Prof. MUDr. Vladimír Bencko, DrSc.  
Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN

Odborný školitel  
Prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.  
2. interní klinika FN Hradec Králové  
Katedra interních oborů LF UK Hradec Králové

2005

# HELICOBACTER PYLORI A DYSPEPSIE V PRIMÁRNÍ PÉČI

<b>PODĚKOVÁNÍ .....</b>	<b>7</b>
<b>ÚVOD .....</b>	<b>9</b>
<b>1. HELICOBACTER PYLORI.....</b>	<b>11</b>
1.1. <i>HELICOBACTER PYLORI</i> JAKO ORGANISMUS .....	11
1.2. EPIDEMIOLOGIE INFEKCE <i>HELICOBACTER PYLORI</i> .....	12
1.3. EPIDEMIOLOGY OF <i>HELICOBACTER PYLORI</i> INFECTION IN THE CZECH REPUBLIC .....	13
1.4. <i>HELICOBACTER PYLORI</i> A GASTRODUODENÁLNÍ PATOFYZIOLOGIE.....	26
1.5. <i>HELICOBACTER PYLORI</i> A CHOROBY TRÁVICÍHO TRAKTU.....	28
1.6. DIAGNOSTIKA INFEKCE <i>HELICOBACTER PYLORI</i> .....	31
1.7. LÉČBA INFEKCE <i>HELICOBACTER PYLORI</i> .....	33
1.8. DIAGNOSTIKA A LÉČBA INFEKCE <i>HELICOBACTER PYLORI</i> .....	35
1.9. INFEKCE <i>HELICOBACTER PYLORI</i> A ONEMOCNĚNÍ ŽALUDKU A JÍCNU .....	39
<b>2. DYSPEPSIE .....</b>	<b>45</b>
2.1. DEFINICE DYSPEPSIE HORNÍHO TYPU .....	45
2.2. KLASIFIKACE DYSPEPSIE HORNÍHO TYPU .....	45
2.3. DIAGNOSTIKA FUNKČNÍCH OBTÍŽÍ TRÁVICÍHO SYSTÉMU .....	47
2.4. EPIDEMIOLOGIE DYSPEPSIE HORNÍHO TYPU .....	58
2.5. PREVALENCE OF DYSPEPSIA IN NON-SELECTED GENERAL POPULATION IN THE CZECH REPUBLIC. MULTICENTRE PROSPECTIVE STUDY .....	59
2.6. DYSPEPTICKÉ OBTÍŽE JAKO DŮVOD KE KONZULTACI PRAKTICKÉHO LÉKAŘE <sup>10</sup> .....	60
<b>3. ZÁVAŽNOST A RIZIKA OBTÍŽÍ SE VZTAHEM K HORNÍ ČÁSTI TRÁVICÍ TRUBICE.....</b>	<b>63</b>
3.1. PROJEKT SLEDOVÁNÍ ZÁVAŽNOSTI ONEMOCNĚNÍ VE VŠEOBECNÉ PRAXI.....	63
3.2. RIZIKO A PREVENCE GASTROPATÍ Z NESTEROIDNÍCH ANTIFLOGISTIK A KYSELINY ACETYLSALICYLOVÉ.....	67
3.3. HODNOCENÍ RIZIK ORGANICITY A MALIGNITY U PACIENTŮ S OBTÍŽEMI SE VZTAHEM K TRÁVICÍMU TRAKTU V PRIMÁRNÍ PÉČI .....	73
<b>4. MEZIOBOROVÁ SPOLUPRÁCE .....</b>	<b>79</b>
4.1. POOR COMMUNICATION BETWEEN CLINICIANS – POOR CARE FOR PATIENTS!.....	79
4.2. JAK HODNOTÍ GASTROENTEROLOGOVÉ POSTUPY PRAKTICKÝCH LÉKAŘŮ V ČESKÉ REPUBLICI. PŘÍSPĚVEK K MEZIOBOROVÉ SPOLUPRÁCI. ....	80

<b>5. KLINICKÉ PŘÍSTUPY K INFEKCI HELICOBACTER PYLORI A K DYSPEPSII HORNÍHO TYPU V PRIMÁRNÍ PÉČI .....</b>	<b>93</b>
5.1. DOPORUČENÉ POSTUPY PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE .....	93
5.2. INFEKCE HELICOBACTER PYLORI. DOPORUČENÝ POSTUP PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE .....	95
5.3. DOPORUČENÉ POSTUPY PRO PŘÍSTUP K INFEKCI H. PYLORI V PRIMÁRNÍ PÉČI: IMPLEMENTAČNÍ STRATEGIE .....	98
5.4. AKTUALIZOVANÉ DOPORUČENÉ POSTUPY V GASTROENTEROLOGII: DYSPEPSIE.....	106
5.5. AKTUALIZOVANÉ DOPORUČENÉ POSTUPY: PEPTICKÝ VŘED .....	110
5.6. AKTUALIZOVANÉ DOPORUČENÉ POSTUPY: PREVENCE A LÉČBA GASTROPATIE Z NESTEROIDNÍCH ANTIREVMATIK (ANTIFLOGISTIK) .....	115
5.7. AKTUALIZOVANÉ DOPORUČENÉ POSTUPY: REFLUXNÍ CHOROBA JÍCNU .....	119
5.8. REFLUXNÍ CHOROBA JÍCNU A PROJEKT METRO.....	123
<b>6. SOUHRN.....</b>	<b>131</b>
6.1. SOUHRN.....	131
6.2. SUMMARY .....	135
<b>7. ABECEDNÍ SEZNAM AUTORŮ POUŽITÉ LITERATURY.....</b>	<b>141</b>
<b>8. SEZNAM PRACÍ AUTORA.....</b>	<b>153</b>
<b>10. CURRICULUM VITAE.....</b>	<b>157</b>

## PODĚKOVÁNÍ

Především chci poděkovat panu profesoru MUDr. Janu Burešovi, CSc. za pozvání ke spolupráci na klíčové studii práce, multicentrické studii prevalence infekce *Helicobacter pylori* v České populaci. Děkuji pak všem kolegům, praktickým lékařům pro dospělé a praktickým lékařům pro děti dorost, kteří ke studii přispěli. Podporu při zpracování dat studie poskytli MUDr. Marcela Kopáčová, PhD a primář MUDr. Stanislav Rejchrt, PhD. z 2. interní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Data z primární péče jsem získal prostřednictvím výzkumné sítě praktických lékařů, vytvořené v rámci projektů PHARE a Hodnocení primární péče. V dotazníkových studiích jsem získal potěšitelnou respondibilitu, a to od praktických lékařů i gastroenterologů, zejména díky podpoře výboru Gastroenterologické společnosti ČLS JEP v čele s panem profesorem MUDr. Petrem Dítě, DrSc. Významnou podporou pro mne byli kolegové sdružení ve výboru Evropské společnosti pro gastroenterologii v primární péči, zejména prof. Roger Jones, prof. Pali Hungin, prof. Greg Rubin, ass. prof. Niek de Wit a doc. Lars Agreus. Cenné rady a doporučení jsem získal od svého školitele prof. MUDr. Vladimíra Bencka, DrSc. Za administrativní úpravy, vyhledávání textů a referencí vděčím paní Petře Richtrové, sekretářce Ústavu všeobecného lékařství 1. LF UK v Praze.



## ÚVOD

Obtíže se vztahem k trávicímu ústrojí mají vysokou prevalenci v populaci. Z větší části mají samolimitující charakter. Výsledky epidemiologických studií ukazují, že přibližně jen třetina až čtvrtina osob pro tyto obtíže vyhledá během svého života lékaře. Přesto tyto problémy tvoří až 10% všech konzultací praktického lékaře.

V pozadí gastrointestinálních obtíží může být celá škála příčin, od psychických a psychosociálních, funkčních až po fatální organické. Symptomatologie může být velmi příznačná, jindy je minimální nebo nemusí s příčinou a její tíží korespondovat. Role praktického lékaře spočívá především ve zhodnocení rizika organických abnormalit u individuálního pacienta, na podkladě rozboru anamnézy, symptomů a objektivních známek na straně jedné a znalosti epidemiologie a obecné míry rizika daného onemocnění na straně druhé. Rutinní diagnostika nenajde přibližně u 50% pacientů s dyspepsií příčinu onemocnění<sup>1</sup>.

Výběr pacientů s horní dyspepsií se zvýšeným rizikem organické příčiny pro další vyšetření je úkolem praktického lékaře. Tato oblast rozhodování byla v zahraničí předmětem celé řady studií, které srovnávaly různé postupy, empirické, endoskopicky orientované nebo založené na hodnocení přítomnosti infekce *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Není jasné, zda infekce *H. pylori* má podíl na patogenezi funkční dyspepsie. Přestože podle některých studií část dyspeptických pacientů profituje z léčby *H. pylori*, nejsou dostatečné důkazy na podporu testování a eradikace *H. pylori* u této skupiny pacientů. Nicméně infekce *H. pylori* je nejčastější příčinou gastritidy, hraje významnou roli v etiopatogenezi peptického vředu a je jí přisuzována role při vzniku adenokarcinomu žaludku a primárního žaludečního lymfomu z beta buněk. Přes celou řadu nejistot a rozporných informací, týkajících se zdravotních rizik pro nositele infekce *H. pylori*, existují národní i mezinárodní, víceméně konsensuální doporučení pro postupy v různých klinických situacích. Pro jejich aplikaci je nezbytnou podmínkou znalost aktuální místní (národní) epidemiologické situace; prevalence infekce *H. pylori*. Klinické postupy pak dále ovlivňuje organizace péče a charakter mezioborové spolupráce, dostupnost a cena diagnostických výkonů a kompetence lékařů primární péče v této oblasti. Následující kapitoly se zabývají odpověďmi na následující otázky:

- Jaká je prevalence infekce *H. pylori* v České republice?
- Jaké jsou současné možnosti a perspektivy praktických lékařů v diagnostice a léčbě infekce *H. pylori*?
- Jaké jsou v ČR podmínky k implementaci mezinárodních doporučení k infekci *H. pylori*?
- Jaká je prevalence dyspepsie v obecné populaci v ČR a v populaci, konzultující praktického lékaře? ?
- Jaká je závažnost dyspeptických obtíží konzultovaných ve všeobecné praxi?
- Jaká jsou skutečná rizika organicity a malignity u pacientů s obtížemi se vztahem k trávicímu traktu v primární péči?
- Jaké jsou slabiny a silné stránky mezioborové spolupráce v gastroenterologii?
- Jaká je adherence praktických lékařů k vytvářeným doporučeným postupům?

Základní teze předkládané práce spočívá v tom, že praktický lékař by se ve své léčebně preventivní činnosti neměl nechat tlačit k „defenzivní medicíně“, tedy rozesílání pacientů na různá vyšetření včetně invazivních „jen tak pro jistotu“. Každá indikace by měla být výsledkem racionální úvahy, vycházející ze zhodnocení klinické situace, zkušeností lékaře a příslušného doporučení (medicínského důkazu) s ohledem na místní (národní) epidemiologická data. Primární péče má ve výzkumu prevalence a závažnosti stavů nezastupitelnou roli a dosud nevyužitý potenciál. Rozdílnost v přístupech k různým klinickým problémům v podmínkách primární a sekundární péče vyvolává potřebu vytvářet cílená

doporučení pro praktické lékaře. Je to dáno jinou epidemiologií chorob a stavů, jinou prevalencí závažných chorob, odlišnou, odbornými konzultacemi dosud neovlivněnou prezentací symptomů pacienty a také jiných charakterem práce a možnostmi praktického lékaře. Z toho vyplývají odlišné strategie pro praxi. Tyto strategie nelze zlehčovat a bagatelizovat vůči strategiím specializované medicíny, protože svým výsledkem ovlivňují vysokou měrou celkovou efektivitu péče poskytované jednotlivci i v rámci celého systému, její kvalitu i náklady.

Provedený výzkum doplňuje některá významná chybějící epidemiologická data v české gastroenterologii. Zejména přináší výsledky rozsáhlé národní studie prevalence infekce *H. pylori* a dyspepsie horního typu, provedené v ordinacích praktických lékařů ve spolupráci s Interní klinikou Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Dále přináší studii závažnosti stavů v gastroenterologii v ordinacích praktických lékařů, data o tvorbě a efektivitě různých klinických postupů v praxi a zprávu o mezioborové spolupráci v gastroenterologii.

Na sběru dat z primární péče spolupracovali kolegové z české větve ESPCG<sup>2</sup> (European Society for Primary Care Gastroenterology) a ze sítě výzkumných praxí Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP. Některá mezinárodní data byla získána ve spolupráci s praktickými lékaři z akademických pracovišť všeobecného/rodinného lékařství v různých evropských zemích s uznávanou expertízou v oblasti gastroenterologie a ve spolupráci s Evropskou společností pro gastroenterologii v primární péči (ESPCG).

1. Kagevi I, Lofstedt S, Persson LG. Endoscopic finding and diagnosis in unselected dyspeptic patients at a primary health center. Scand J Gastroenterol 1989; 24:145-150
2. [www.espcg.org](http://www.espcg.org)
3. [www.svl.cz](http://www.svl.cz)



## 1. HELICOBACTER PYLORI

### 1.1. *Helicobacter pylori* jako organismus

*Helicobacter pylori* (*H pylori*) je v současné době jedním z nejprobádanějších mikroorganismů, a to včetně informace o genomu mikroba. K problematice této infekce bylo publikováno jen v posledních 10 letech více jak 12 tisíc původních prací.

Historie výzkumu *H pylori* v žaludku je stará více jak 100 let. První pozorování jsou už z roku 1874. Bizzozero v roce 1893 a Salomon v roce 1896 popsali přítomnost spirochet v psím žaludku. V roce 1906 pak Krienitz popsal podobné organizmy v lidském karcinomu žaludku. V 70. letech popsal Steer a kol. souvislost zánětu žaludeční sliznice a přítomnosti spirálních bakterií. Převratným objevem byla první izolace kultury *H pylori*, provedená v roce 1982 Warrenem a Marshalllem, která otevřela cestu k objasnění role mikroba v etiologii gastroduodenálního vředu a rakoviny žaludku a dramaticky ovlivnila klinickou praxi<sup>1-2</sup>. Původní jméno *Campylobacter pyloridis* bylo po odhalení odlišných funkčních a enzymatických vlastností rodu bakterie a korekci latinské terminologie změněno v roce 1989 na *Helicobacter pylori*.

*H pylori* je mikroaerofilní, gram-negativní bakterie, 2,5-5  $\mu$  dlouhá a 0,5-1,0  $\mu$  široká. Při kultivaci na pevném mediu má tyčinkovitý vzhled, při prodloužené a/nebo opakované kultivaci převažují kokoidní formy. Bakterie je velmi pohyblivá prostřednictvím 4-6 bičíků, zhruba 30  $\mu$  dlouhých. Je schopna produkovat velké množství ureázy. Ureázová aktivita je základním kolonizačním faktorem *H pylori* a umožňuje žít mikrobu v extrémních podmínkách nízkého pH. Ureáza umožňuje bakterii využívat amonné ionty jako zdroj dusíku pro syntézu aminokyselin. Vazbu na receptory buněk žaludeční sliznice umožňují mikrobu specifické adhezní molekuly (adhezní protein, hemaglutininy). Adheze je posilována nízkým pH. Další metabolické vybavení *H pylori*, které se podílí na patogenních projevech mikroba zahrnuje: katalázy, proteiny tepelného šoku (heat shock protein), ATP-ázu, protein zvyšující adhezenci neutrofilů (HP- neutrophil-activating protein), destičky aktivující faktor (PAF - platelet-activating factor), lipopolysacharid, fosfolipázu, vakuolizační cytotoxin, reaktivní formy kyslíku, indukibilní syntetázu oxidů dusíku a alkohol-dehydrogenázu. Schopnost adaptace *H pylori* k růstu v žaludečním prostředí je podporována aerobními požadavky mikroba, které jsou na rozhraní potřeb aerobních a aneorbních bakterií<sup>3</sup>.

Patogenní působení *H pylori* na sliznici žaludku je komplexní a probíhá za účasti řady výše uvedených patogenních faktorů. Negativní účinky lze rozdělit do následujících skupin<sup>4</sup>:

- a) indukce zánětu (interleukin-8, adheze neutrofilů na endotelie, PAF, lipopolysacharid, ureáza)
- b) narušení bariéry sliznice žaludku (fosfolipáza A<sub>2</sub> a C, mucinaza, vakuolizační cytotoxin, reaktivní formy kyslíku, indukce indukibilní syntetázy NO, indukce apoptózy)
- c) narušení hemostázy na gastrinu závislé produkce HCl (snížené uvolňování somatostatinu, hypergastrinemie, narušená odpověď parietálních buněk na gastrin)

Faktory, které umožňují kolonizaci *H pylori* v žaludku lze rozdělit:

- a) motilita (spirální tvar, bičíky)
- b) adaptivní enzymy a další proteiny (ureáza, kataláza, superoxid dismutáza, homology heat shock proteinu, ATP-áza, siderofory)
- c) bakteriální adheziny

d) faktory umožňující uniknout imunitní odpovědi mikroorganismu (suprese specifické imunitní odpovědi)

1. Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984 16; 1 (8390): 1311-5.
2. Marshall BJ. Epidemiology of *H. pylori* in Western countries. In: Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure. RH Hunt, GNJ Tytgat, eds. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994;75-84.
3. Graham DY, Lomax KG, Contemporary Diagnosis and Management of *H pylori* associated Gastrointestinal Diseases, 2004, Handbooks in Health Care Co, USA, ISBN 1-931981-05-1
4. Bureš J, Burešová E, Rejchrt S. Imunologické aspekty infekce Helicobacter pylori, Acta Medica (Hradec Králové), Suppl. 2002;45(1):3-10

## 1.2. Epidemiologie infekce *Helicobacter pylori*

Infekce *H pylori* postihuje více než polovinu světové populace. Prevalence infekce se liší v různých oblastech a zemích a i v různých skupinách v rámci zemí. Nejvyšší prevalence je vázána na nízký socioekonomický status, nízký hygienický standard, přelidnění a nečisté vodní zdroje. Ve Spojených Státech je celková prevalence u dospělých 35%, nižší ve střední třídě bílého obyvatelstva, vyšší v minoritních skupinách nejvyšší u imigrantů, kde dosahuje 80%<sup>1-2</sup>. Při srovnání v roce 2000 byly v Evropě země s nízkou prevalencí infekce do 30% (Dánsko, Holandsko), se středně velkou prevalencí 30-60% (ČR, Itálie, Švédsko, Velká Británie) a vysokou nad 60% (Polsko, Španělsko)<sup>3-4</sup>. V naší populaci byla prevalence podle výsledku regionálních studií odhadována na 50-60%<sup>5-12</sup>. Recentní Burešova studie<sup>13</sup>, provedená v populaci registrované u praktických lékařů, prokázala prevalenci 41%.

Infekce *H pylori* je typicky získána v dětství. Prevalence v populaci roste v kohortách s věkem, v důsledku infekce získané u vyšších věkových skupin v dětství za horších socioekonomických podmínek. U dospělých je získání infekce možné, ale méně časté, s frekvencí 0,5% ročně. Reinfekce po eradikaci u dospělých je vzácná. Způsob přenosu není zcela objasněn, pravděpodobnější je přenos z osoby na osobu oro-orální nebo feko-orální cestou. Rizikové faktory pro získání infekce *H pylori* jsou: narození v rozvojové zemi, velká rodina s malými dětmi a nízkým socioekonomickým statusem, nízký hygienický standard bydlení, vody a potravy a expozice žaludečnímu obsahu infikovaných (gastroskopisti, endoskopické sestry).

V současné době klesá prevalence infekce *H pylori* ve všech rozvinutých zemích. Prevalence v populaci s vysokým socioekonomickým statusem ve vyspělých zemích je mezi 8% a 15%<sup>2</sup>.

Znalost stavu aktuální prevalence infekce *H pylori* v populaci není významná jen z hlediska zhodnocení epidemiologické situace, jejích trendů a mezinárodního srovnání, ale také pro hodnocení spolehlivosti diagnostických testů a pro tvorbu strategií a přístupů v různých klinických situacích.

### Literatura

1. Lomax KG, Graham DY. Contemporary Diagnosis and Management of *H pylori*-Associated Gastrointestinal Diseases, Second edition 2004; Handbook in Health Care Co, Newtown, Pennsylvania, USA, ISBN 1-931981-05-1
2. Hunt RH, Tytgat GNJ. Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure, 2000; Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, ISBN 0-7923-8764-3
3. Rubin G, Meiniche-Schmidt V, Roberts AP, Childs S, de Wit N, The management of *Helicobacter pylori* infection primary care. Guidelines from the ESPCG, European Journal of General Practice, Vol 5, September 1999

4. de Wit N.J., Mendive J., Seifert B., Cardin F., Rubin G. Guidelines on the management of *H.pylori* in primary care : development of an implementation strategy. *Family Practice* 2000;17:S27-S32
5. Bureš J, Dítě P, Kopáčková M, Voříšek V, Axmann K, Černoch J, Doseděl J, Kotrlík J, Kment M, Lukáš K, Lukáš M, Mareš K, Palička V, Pozler O, Rejchrt S, Roubalík J, Sedláčková M, Shonová O, Stehlík J, Sýkora J, Široký M, Šopák S, Špičák J, Zavoral M, Živný P and the Czech *Helicobacter pylori* Study: Prevalence of *Helicobacter pylori* in Czech Republic – preliminary data based on <sup>13</sup>C-urea breath test in 389 symptom-free persons. *Gut* 1999; 45, Suppl. 5: A106.
6. Dítě P, Hep A, Dolina J, Ševčíková A, Novotný I, Štroblová H, Kunovská M, Münzová H, Pokorný A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the Czech Republic, Southern Moravian Region (in Czech). Prevalence infekce *Helicobacter pylori* v ČR – region jižní Morava. *Vnitř Lék* 1998; 44: 132 – 134.
7. Fixa B, Komárková O. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in various gastroduodenal disorders. Critical view on the basis of sufficient numbers of patients. *Čs Gastroenterol* 1993; 47: 57 – 58
8. Fixa B, Komárková O, Melichar B, Krejsek J, Mégraud F. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the Czech adult population (in Czech). Výskyt infekce *Helicobacter pylori* u české dospělé populace. *Čes Slov Gastroent* 1995; 49: 83 – 85.
9. Fixa B, Komárková O, Nožička Z. Does exist a difference between the prevalence of the main dyspeptic complaints in patients with functional dyspepsia having *Helicobacter pylori* and those without? *Gut* 2002; 51, Suppl 3: A187.
10. Malaty H, Sedlackova M, Graham DY, Marx D, Reddy S, Volf V. *Helicobacter pylori* infection in symptomatic and asymptomatic children in the Czech Republic. *Gut* 2001; 49, Suppl 2: A80.
11. Sedláčková M, Malaty H, Volf V, Frühauf P, Marx D, Souček A, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in the group of symptomatic and asymptomatic children and adolescents in the Czech Republic (in Czech). Infekce *Helicobacter pylori* u souboru symptomatických a asymptomatických dětí a dospívajících v České republice. *Čas Lék čes* 2003; 142: 102 – 105.
12. Zelenková J, Součková A, Souček A, Vejvalka J. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in a Prague population (in Czech). Seroprevalence *Helicobacter pylori* u pražské populace *Čes Slov Gastroent* 1998; 52: 51 – 56.
13. Kopáčková M, Bureš J, Koupilová I, Voříšek V, Seifert B, Pozler O, Rejchrt S, Douda T, Živný P, Palička V: Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in non-selected general population in Czech Republic. No birth-cohort phenomenon found in multicentre study. *Gut* 2002; 51, Suppl 3: A108

### 1.3. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in the Czech Republic

Jan Bureš,<sup>1</sup> Marcela Kopáčková,<sup>1</sup> Ilona Koupil,<sup>2</sup> Viktor Voříšek,<sup>3</sup> Stanislav Rejchrt,<sup>1</sup> Martin Beránek,<sup>3</sup> Bohumil Seifert,<sup>4</sup> Oldřich Pozler,<sup>5</sup> Pavel Živný,<sup>3</sup> Tomáš Douda,<sup>1</sup> Martina Kolesárová,<sup>1</sup> Michal Pintér,<sup>1</sup> Vladimír Palička,<sup>3</sup> Jan Holčík,<sup>6</sup> and the European Society for Primary Care Gastroenterology<sup>7</sup>

<sup>1</sup> 2nd Department of Medicine, Faculty of Medicine, Charles University, University Hospital, Hradec Králové, Czech Republic

<sup>2</sup> Centre for Health Equity Studies (CHESS), Stockholm University, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

<sup>3</sup> Institute of Clinical Biochemistry and Diagnostics, Faculty of Medicine, Charles University, University Hospital, Hradec Králové, Czech Republic

<sup>4</sup> Institute of General Practice, First Faculty of Medicine, Charles University, Praha, Czech Republic

<sup>5</sup> Department of Paediatrics, Faculty of Medicine, Charles University, University Hospital, Hradec Králové, Czech Republic

<sup>6</sup> Department of Social Medicine and Health Care Administration, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

<sup>7</sup> the European Society for Primary Care Gastroenterology, participants in the Project: Eva Jančová, MD (Praha 4), Václav Hanka, MD (Nové Město nad Metují), Miloš Ponižil, MD (Hrušovany nad Jevišovkou), Karel Janík, MD (Horní Bečva), Tomáš Koudelka, MD

(Počátky), Irena Holdšvendová, MD (Aš), Jiří Appelt, MD (Chýně), Romana Balatková, MD (Most), Jiřina Šrůtková, MD (Hradec Králové), Marcela Charvátová, MD (Ostrava – Poruba), Bohumil Seifert, MD (Rudná), Gréta Koudelková, MD (Žatec), Miroslava Šircová, MD (Slaný), Irena Bumbová, MD (Kamenné Žehrovice), Otto Herber, MD (Veltrusy), Eva Charvátová, MD (Praha 5), Šárka Čermáková, MD (Slaný), Olga Kliková, MD (Praha 10) and Jarmila Seifertová, MD (Kladno)

Corresponding author:

Jan Bureš, 2nd Department of Medicine; Charles University, Faculty of Medicine, University Hospital, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, Czech Republic

Telephone number: +420-495-834240; Facsimile number: +420-495-514022;

E-mail: bures@lfhk.cuni.cz

Running title, Helicobacter, Blackwell Scientific: Epidemiology of Helicobacter pylori in the Czech Republic

## ABSTRACT

**Background.** Prevalence of Helicobacter pylori (Hp) infection has been estimated to range from 60 to 95 % in former communist countries of Central and Eastern Europe. The aim of this study was to evaluate Hp infection prevalence in a representative sample of Czech population. The second objective was to describe difference of Hp prevalence between different social groups of children and adults.

**Materials and Methods.** A total of 2509 persons, aged 5-100 years, took part in the study, randomly selected out of 30 012 persons of general population. Hp infection was investigated by means of <sup>13</sup>C-urea breath test. Breath samples were analyzed by isotope ratio mass spectrometry. Social and demographic characteristics were based on data from self-completed questionnaires.

**Results.** Using the total Czech population as a standard, we estimated the age-standardised prevalence of Hp in males aged 5+ years at 41.9 % (95% CI 39.0 %, 44.8 %) and in females aged 5+ years at 41.4 % (95% CI 38.6 %, 44.3 %) in 2001. Prevalence of Hp increased with age but not related to gender. Children of mothers with basic or lower education, living in crowded accommodation, without access to running warm water and resident in smaller towns appear to be at the highest risk. Low education and heavy smoking are most strongly associated with prevalence of Hp positivity in adults and adolescents.

**Conclusions.** The overall current prevalence of Hp in the Czech Republic is much lower than previously assumed.

**Key words.** Helicobacter pylori infection, epidemiology, Czech Republic

## Introduction

Prevalence of Helicobacter pylori (Hp) infection has been estimated to range from 60 to 95 % in former communist countries of Central and Eastern Europe [1-3]. However, there are only limited data on the prevalence of Hp in the Czech Republic with controversial results [3-11]. The aim of this epidemiological study was to evaluate Hp infection prevalence in a representative sample of Czech population. The second objective was to describe difference of Hp prevalence between different social groups of children and adults.

## **Materials and Methods**

### **Study population**

Nineteen centres of general practitioners (7 for children & adolescents and 12 for adults) took part in the Project. Catchment areas of these general practitioners covered cities and towns with more than 20 000 inhabitants (eight GPs), smaller towns ( $\leq 20\ 000$  inhabitants) with surrounding villages (eight GPs) and rural areas (three GPs), and were spread over the whole country, corresponding well to the geographic distribution of Czech population.

The study was realized within a 6-month period in 2001. A total number of 30 012 persons created general non-selected population. In a two-step random selection, carried out centrally, 2956 individuals older than 4 years were chosen for the study and invited (in written form) to participate in the study. There were no preliminary exclusion criteria. A total of 2509 persons, aged 5-100 years, took part in the study, 1234 males (49.2 %, mean age 41, median 38) and 1275 females (50.8 %, mean age 39, median 37). Among the study subjects, there were 487 (19.4 %) children aged 5-14 years.

Four-hundred and forty-seven (15.1 %) subjects did not complete the investigations for the following reasons: 172 did not respond to the invitation, 72 moved, 58 died (within a 6-month period between the selection and study), 55 refused their participation, 49 were employed far from the place of residence, 19 lived abroad, 1 stayed at an asylum elsewhere, and 21 persons dropped out from the study after initial enrolment.

### **Urea breath test**

Urea breath tests were performed in the morning after overnight fasting. Citric acid solution (3 g dissolved in 150 ml of still water) as a test drink was given initially. Five minutes later two baseline exhaled breath samples were collected into 20-ml vacutainers using a straw. Thereafter all persons ingested 100 mg  $^{13}\text{C}$ -urea for adults (Helicobacter Test Hp Plus, Utandningstester i Sverige AB, Göteborg, Sweden) or 75 mg  $^{13}\text{C}$ -urea for children and adolescents (Helicobacter Test INFAI, INFAI GmbH, Köln, Germany) dissolved in 50 ml of still water with 1 g citric acid (at time 0). Breath samples were collected in duplicates using a straw into 20-ml vacutainers after 30 minutes. Tubes with breath samples were sent to a single analytical centre by post and measured within a one-week period. Breath samples were analyzed by means of isotope ratio mass spectrometry (AP 2003, Analytical Precision, United Kingdom). Cut-off was 3.5 (grey zone range 3.3-3.7). A total of 2436 subjects had results of the urea breath test recorded within our study. For 2425 (> 99.5 %) of these, results of both breath samples were available. For the purpose of the current analysis 1003 subjects who had positive results in both breath samples or one positive and one borderline (or missing) result are classified as Hp positive. Twenty five (1 %) subjects with clearly discrepant results (one sample positive and the other one negative) were excluded from the analysis. The rest of the study subjects are considered Hp negative for the purpose of the current analysis.

### **Questionnaires**

Subjective assessment of the participants' health status, social and demographic characteristics were based on data from self-completed questionnaires and include information on place of residence in childhood, mother's and father's education, access to running warm water in childhood, crowding in childhood and number of siblings. Information on the study subjects' current place of residence, education, marital status, self-reported socio-economic group and smoking habits was also collected in the questionnaire and is used in the analysis of determinants of Hp positivity in subjects aged 15+ years. Long term therapy with proton pump inhibitors and use of antibiotic treatment within the last month before the breath urea testing was also recorded.

For the purpose of this study, dyspepsia is defined as long term (> 12 months) permanent, intermittent or recurrent abdominal discomfort presenting with one or more abdominal symptoms, with or without abdominal pain. Abdominal symptoms include: unpleasant sensation or feeling in all the abdomen, early satiety, abdominal fullness, impression of slow or spoiled digestion, indigestion, belching, bloating, abdominal distension, flatulence (complain of gas), nausea, retching, vomiting, anorexia (loss/lack of appetite), aversion to food, “painful hunger”, gnawing/grinding, burning, abdominal discomfort and/or pain associated with defecation, change in bowel habits and/or features of disordered defecation. Neither abdominal pain as an only symptom nor heartburn is considered to constitute dyspepsia in this study.

Information on antibiotic use and all the social characteristics analysed in the study was available for 461 (98 %) children and 1835 (95 %) subjects aged 15+ years with known Hp positivity status and the multivariate analyses are thus restricted to these subsamples. There were no statistically significant differences in the prevalence of Hp positivity between the subsamples used in multivariate analyses and the groups of subjects with missing data.

Information on nationality was also collected in the questionnaire. The numbers of subjects reporting that they belong to other than Czech nationality were small (1 % of children and less than 3 % of subjects aged 15+ years) and the statistical power of our study to investigate the effect of nationality on prevalence of Hp was thus inadequate. Analyses restricted to subjects of Czech nationality yielded results fully consistent with those presented in this paper.

### **Statistical analysis**

The data was analysed by univariate and multivariate logistic regression as appropriate, using the STATA package [12]. Multivariate analyses were restricted to those subjects with all relevant data available. Results of analyses stratified by age are presented in this paper to take account of the hypothesised interactions with age of the study subjects.

### **Study approval and confidentiality of data obtained**

The study received a full approval from the local Ethics Committee. All participants received detailed written information about the Project in advance and signed written consent (parents on behalf of their children). For all data obtained, all personal identification information was deleted in compliance with the laws for the protection of confidentiality of the Czech Republic.

### **Results**

The prevalence of Hp positivity in our study showed a slight, non-significant decline between 5-14 and 15-24 and then a gradual increase with age up to the oldest groups studied (Table 1). Gender differences in Hp positivity were not statistically significant in our study.

Using the total Czech population as a standard [13], we estimated the age-standardised prevalence of Hp in males aged 5+ years at 41.9 % (95% CI 39.0 %, 44.8 %) and in females aged 5+ years at 41.4 % (95% CI 38.6 %, 44.3 %) in 2001. The difference in prevalence of Hp between males and females was not statistically significant. The age- and sex-standardised prevalence in the Czech population aged 5+ years was 41.7 % (95% CI 39.7 %, 43.6 %). The estimated actual number of Hp positive people aged 5+ years who lived in the Czech republic in 2001 was 4.1 million (95% CI 3.9 million, 4.3 million) (Table 1).

There were only five children of non-Czech nationality in the sample and there was no indication of an increased risk of Hp in that group (data not shown). Among subjects aged 15+ years, there were fifty-three non-Czech nationals, and non-Czech nationality was associated with an age-and sex-adjusted odds ratio for Hp positivity of 1.38 (95% CI 0.79, 2.42). The odds ratio for Hp positivity in subjects of non-Czech nationality was reduced to

1.35 (95% CI 0.76, 2.42) by further adjustments for current social characteristics studied and recent treatment with antibiotics, and to 1.26 (95% CI 0.70, 2.27) on additional adjustment for childhood social characteristics.

There was no significant difference in age- and sex- adjusted prevalence of sole long lasting dyspepsia between Hp-positive and Hp-negative subjects (5.8 % vs. 6.8 % respectively,  $p=0.362$ ).

Recent use of antibiotic treatment was associated with a statistically significant decrease in Hp positivity in subjects aged 15+ years with a fully adjusted odds ratio of 0.65 (95% CI 0.44 to 0.96) but was not statistically significantly related to Helicobacter pylori positivity in children. Only four subjects (<0.2 %) were on long term proton pump inhibitors treatment at the time of our study, of whom two subjects tested as Hp positive and two as Hp negative. Exclusion of these four subjects from analysis did not affect the results appreciably.

Among children aged 5-14 years, place of residence, mother's education, father's education, access to running warm water and crowded accommodation were all associated with prevalence of Hp positivity in univariate analyses (Table 2). Mutually adjusted results indicated that low mother's education, sharing room with parents and living in small town were the strongest risks for Hp positivity in children (Table 2). There were only ten (2 %) children living in accommodation without access to running warm water in our study and the odds ratios, though not statistically significant in fully adjusted analyses, indicate also a very high risk of Hp positivity in this particular group (Table 2).

Childhood social characteristics and living conditions were also related to risk of Hp positivity in adult subjects in univariate and age- and sex- adjusted analyses (Table 3). On mutual adjustment, and after further adjustment for current social characteristics in particular, only father's education remained as the strongest and statistically significant determinant of Hp positivity relating to childhood conditions (Table 3).

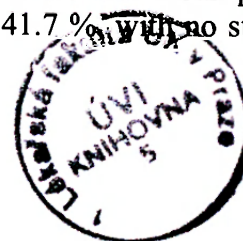
There were substantial differences in prevalence of Hp between groups of adult subjects defined by place of residence, education, self-reported socio-economic group and smoking habits (Table 4). Mutually adjusted results indicate that education and smoking habits in particular, are strongly related to risk of Hp positivity in adults, men and women with lowest education and heavy smokers being at the highest risk of Hp infection (Table 4). Rather surprisingly, Hp positivity did not seem to be related to marital status in our study.

## Discussion

During nineties several papers were published showing high prevalence of Hp infection in former communist countries of Central and Eastern Europe, for instance 75 – 96 % in Albania [3,14], 83 % in Bulgaria [3], 60 % in Croatia [15], 73 – 92.5 % in Estonia [16-18], 77 % in Georgia [19], 63 % in Hungary [3], 78.5 % in Lithuania [20], 70 – 90 % in Poland [1,21-24], 91 % in Romania [3], 88 % in Russia [25] and 70 % in Slovenia [26]. Several of those data were published only as abstracts.

There were only limited data on the prevalence of Hp in the Czech Republic with controversial results, varying from 45 % to 83 % in adults and 7.5 to 42 % in children [3-11]. These studies are difficult to be compared as they differ in used diagnostic methods (rapid urease test, serology,  $^{13}\text{C}$ -urea breath test) and studied subjects (blood donors, selected groups of symptom-free persons, coming from a single centre, referred for endoscopy, dyspeptics etc.).

To our knowledge, our current study is the only one in Central Europe based on representative sample of general population (aged 5-100 years), covering large and small urban population as well as rural areas. We have found overall prevalence of Hp 41.7 % with no statistically significant difference between males and females.



Mégraud et al. [3] and Fixa et al. [7] found in their seroprevalence collaborative study in the Czech Republic Hp positivity rate 70.4 % (66.4 % men, 82.6 % women). This study was done at a single centre among blood donors. Unlike today, most of blood donors at the time of study (1993) were paid for their blood donation and it can be assumed that at least part of them had been recruited from lower socio-economic groups. Serological tests can overestimate prevalence rate of Helicobacter pylori as some patients (up to 25 %) [27] do not return to seronegativity even years after eradication [28,29]. Attributes of some antibody-based tests imply that no matter how large the study size, an accurate estimate of prevalence could not have been obtained [30]. And last but not least, this difference in prevalence rate may reflect (at least partly) a true decrease in Hp prevalence within a 10-year period in the Czech Republic. In Slovakia seroprevalence of Hp has decreased by about 10 % among adult patients with functional dyspepsia at a single centre (52 % in 1992 compared with 40.7 % in 2002) [31]. Decrease of seroprevalence of Hp in children in Estonia from 42 % (1991) to 28 % (2002) has been explained by profound socioeconomic changes after the fall of communist regime [32]. However, significant decrease of prevalence of Hp infection was also found in stable developed countries like the Netherlands [33,34], Finland [35,36], the United Kingdom [37,38], Germany [39] and Greece [40]. This decrease could not be explained only by the birth-cohort phenomenon either. In Finland, decrease of prevalence of Hp infection is believed to be due to the “screen and treat” project [41]. The decrease in Hp prevalence cannot not be particularly explained by extensive broad use of antibiotics for different indications. The prevalence of Hp infection is significantly lower in patients with inflammatory bowel disease but not in those with chronic obstructive pulmonary disease (despite of extensive antibiotic use) [42]. There was no difference in Hp prevalence in Crohn’s disease with or without previous treatment with sulfasalazine or antibiotics [43].

Our prevalence estimates are not affected by treatment with proton pump inhibitors since at the period of our study (2001), general practitioners in the Czech Republic were not authorised to prescribe this type of treatment and acid suppression was largely resolved by H<sub>2</sub>-receptor antagonist therapy. Consequently, less than 0.2 % of our study subjects were on proton pump inhibitor treatment and their exclusion from analysis did not change results of the study.

The prevalence of Hp infection is still strongly dependent on low socioeconomic status [44-50]. In agreement with literature data, parents’ education, place of residence, lack of access to running warm water and crowded accommodation were all associated with prevalence of Hp positivity among children aged 5-14 years in our study. In adults, persons with lowest education and heavy smokers were at the highest risk of Hp infection. Relatively small proportion of subjects with missing data on social and demographic characteristics probably did not influence the results.

The statistical power of our study to explore the effects of nationality on Hp positivity was limited and a study including larger groups of subjects with non-Czech nationality is needed to confirm a higher prevalence of Hp positivity in adults of non-Czech nationality indicated by our results. The proportion of subjects on non-Czech nationality in our sample is smaller than the estimates based on routine demographic statistics [13] and it is thus plausible that the overall prevalence of Hp positivity in the Czech population is slightly underestimated in our study.

Strong birth-cohort phenomenon in Hp infection (from the time of the end of the Second World War) has been found in developed but not developing countries [34,44,45,48,51-53]. Given the cross-sectional nature of our study where all age groups were investigated at the same point in time, we cannot formally investigate birth-cohort effects on Hp infection in our study. However, it is very likely that the decrease of H. pylori infection in younger cohorts of the Czech population is a birth-cohort phenomenon, mainly due to generally improving



hygienic conditions and higher socioeconomic status of younger cohorts accompanied by advancement of their living conditions. In this respect, the broad use of antibiotics is probably of lesser importance.

The overall current prevalence of Hp (41.7 %) in the Czech Republic is much lower than previously assumed. Prevalence of Hp increases dramatically with age of the study subjects but is not significantly related to gender. Children of mothers with basic or lower education, living in crowded accommodation, without access to running warm water and resident in smaller towns appear to be at the highest risk of being Hp positive. Low education and heavy smoking are most strongly associated with prevalence of Hp positivity in adults and adolescents.

### Acknowledgements

The Study was supported by the research project MZO 00179906 from the Ministry of Health, Czech Republic.

### References

1. Matysiak-Budnik T, Mégraud F. Helicobacter pylori in eastern European countries: what is the current status? *Gut* 1994;35:1683-6.
2. Mégraud F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Gastroenterol Clin N Am* 1993;22:73-88.
3. Mégraud F, Bouchard S, Brugmann D, et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in six countries of eastern Europe using common methodology. *Gut* 1995;37(Suppl 1):A71.
4. Bureš J, Dítě P, Kopáčová M, et al. Prevalence of Helicobacter pylori in Czech Republic – preliminary data based on 13C-urea breath test in 389 symptom-free persons. *Gut* 1999;45(Suppl 5):A106.
5. Dítě P, Hep A, Dolina J, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in the Czech Republic, Southern Moravian Region (in Czech). *Vnitř Lék* 1998;44:132-4.
6. Fixa B, Komárková O. Prevalence of Helicobacter pylori infection in various gastroduodenal disorders. Critical view on the basis of sufficient numbers of patients. *Čs Gastroenterol* 1993;47:57-8.
7. Fixa B, Komárková O, Melichar B, Krejsek J, Mégraud F. Prevalence of Helicobacter pylori infection in the Czech adult population (in Czech). *Čes Slov Gastroent* 1995;49:83-5.
8. Malaty H, Sedlackova M, Graham DY, Marx D, Reddy S, Volf V. Helicobacter pylori infection in symptomatic and asymptomatic children in the Czech Republic. *Gut* 2001;49(Suppl 2):A80.
9. Sedláčková M, Malaty H, Volf V, Frühauf P, Marx D, Souček A, Graham DY. Helicobacter pylori infection in the group of symptomatic and asymptomatic children and adolescents in the Czech Republic (in Czech). *Čas Lék čes* 2003;142:102-5.
10. Sýkora J, Varvařovská J, Kuntschnerová J, et al. Symptomatology and specific characteristics of chronic gastritis caused by Helicobacter pylori infection in children in the Czech population – epidemiologic, clinical, endoscopic and histomorphologic study (in Czech). *Čas Lék čes* 2002;141:615-21.
11. Zelenková J, Součková A, Souček A, Vejvalka J. Seroprevalence of Helicobacter pylori in a Prague population (in Czech). *Čes Slov Gastroent* 1998;52:51-6.
12. StataCorp. Stata Reference Manual. Release 7.0. College Station, Texas: Stata Press, 2001.
13. Population Stock and Flows in the Czech Republic 2001. Prague: Czech Statistical Office, 2003.
14. Resuli B, Prifti S, Guma S, Stone M. Prevalence of Helicobacter pylori infection in an Albanian population. *Postgrad Med J* 1999;75:318.
15. Ticak M, Katicic M, Prskalo M, et al. Does Helicobacter pylori infection differ in prevalence between the haematologic patients and healthy population? *Gut* 2001;49(Suppl 2):A38.
16. Maaroos HI. Helicobacter pylori infection in Estonian population: is it a health problem? *Ann Med* 1995;27:613-6.
17. Vorobjova T, Grunberg H, Oona M, et al. Seropositivity to Helicobacter pylori and CagA protein in schoolchildren of different ages living in urban and rural areas in southern Estonia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:97-101.
18. Vorobjova T, Vassiljev V, Kisand K, Wadström T, Uibo R. The evidence of Helicobacter pylori antibodies in normal adult population sample in south Estonia. *Ir J Med Sci* 1992;161(Suppl 10):59.
19. Kantaria P, Abzianidze T, Aslanidi E, Esadze G, Aslanidi N, Aslanidi N. Helicobacter pylori infection in citizens of Tbilisi suffering from gastrointestinal discomfort. *Gut* 2001;49(Suppl 2):A38.
20. Kupcinskas L, Miciuleviciene J, Kiudelis G, Kucinskiene R, Jonaitis LV. Trends in decreasing of Helicobacter pylori prevalence in Lithuania. *Gut* 2001;49(Suppl 2):A35.

21. Bielanski W. Epidemiological study on *Helicobacter pylori* infection and extragastric disorders in Polish population. *J Physiol Pharmacol* 1999;50:723-33.
22. Bielanski W, Plonka M, Dobrzanska M, Kaminska A, Loster B, Konturek SJ. Extragastric disorders and *H. pylori* infection. Epidemiological study in Polish urban population. *Gut* 1999;45(Suppl 1):A87.
23. Matysiak-Budnik T, Gosciniak G, Bouchard S. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the Polish population. *Ir J Med Sci* 1992;161(Suppl 10):65.
24. Matysiak-Budnik T, Knapik Z, Mégraud F, et al. *Helicobacter pylori* infection in Eastern Europe: seroprevalence in the Polish population of lower Silesia. *Am J Gastroent* 1996;91:2513-5.
25. Malaty HM, Paykov V, Bykova O, et al. *Helicobacter pylori* and socioeconomic factors in Russia. *Helicobacter* 1996;1:82-7.
26. Gubina M, Newell DG, Hawtin PR, Avšič-Županc T, Križman I. *Helicobacter pylori* IgG antibodies in an asymptomatic Slovenian population. *Zdrav Vestn* 1991;60:449-52.
27. Meyer B, Werth B, Beglinger C, et al. *Helicobacter pylori* infection in healthy people: a dynamic process? *Gut* 1991;32:347-50.
28. Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. Statistical annex: statistical aspects of clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;41(Suppl 2):S19-23.
29. Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. Technical annex: tests used to assess *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;41(Suppl 2):S10-8.
30. Cockburn M, Cox B. The effect of measurement error on the determination of *Helicobacter pylori* prevalence. *Epidemiology* 1997;8:205-9.
31. Jurgoš L. *Helicobacter pylori* infection and functional dyspepsia – arguments for and against (in Czech). *Postgrad Med (Prague)* 2003;5:530-4.
32. Oona M, Utt M, Nilsson I, Uibo O, Vorobjova T, Maaros HI. *Helicobacter pylori* infection in children in Estonia: decreasing seroprevalence during the 11-year period of profound socioeconomic changes. *Helicobacter* 2004;9:233-41.
33. Loffeld RJ, van der Putten AB. Changes in prevalence of *Helicobacter pylori* infection in two groups of patients undergoing endoscopy and living in the same region in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:938-41.
34. Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J, van Uffelen C, Meuwissen SG, van Kamp GJ, Vandenbroucke-Grauls CM. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rate in childhood. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1480-2.
35. Kosunen TU, Aromaa A, Knekt P, et al. *Helicobacter* antibodies in 1973 and 1994 in the adult population of Vammala, Finland. *Epidemiol Infect* 1997;119:29-34.
36. Rehnberg-Laiho L, Salomaa A, Rautelin H, Koskela P, Sarna S, Kosunen TU. Accelerated decline in *Helicobacter pylori* seroprevalence rate during the screen and treat project in Vammala, Finland, as demonstrated in 29- to 45-year-old pregnant women. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2004;112:34-8.
37. Harvey RF, Spence RW, Lane JA, et al. Relationship between the birth cohort pattern of *Helicobacter pylori* infection and the epidemiology of duodenal ulcer. *Q J Med* 2002;95:519-25.
38. Vyse AJ, Gay NJ, Hesketh LM, et al. The burden of *Helicobacter pylori* infection in England and Wales. *Epidemiol Infect* 2002;128:411-7.
39. Rosenbacher D, Schultze V, Jahnig P, Scharschmidt B, Brenner H. Evidence of a rapid decrease in prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children of a high risk group living in Germany. *Eur J Pediatr* 2004;163:339-40.
40. Apostolopoulos P, Vafiadis-Zouboulis I, Tzivras M, Kourtessas D, Katsilambros N, Archimandritis A. *Helicobacter pylori* infection in Greece: the changing prevalence during a ten-year period and its antigenic profile. *BMC Gastroenterology* 2002;2:11.
41. Rautelin H, Kosunen TU. *Helicobacter pylori* infection in Finland. *Ann Med* 2004;36:82-8.
42. Pronai L, Schandl L, Orosz Z, Magyar P, Tulassay Z. Lower prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease but not with chronic obstructive pulmonary disease – antibiotic use in the history does not play a significant role. *Helicobacter* 2004;9:278-83.
43. Guslandi M, Fanti L, Testoni PA. *Helicobacter pylori* seroprevalence in Crohn's disease: lack of influence by pharmacological treatment. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1296-7.
44. Bradhan PK. Epidemiological features of *Helicobacter pylori* infection in developing countries. *Clin Infect Dis* 1997;25:973-8.
45. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000;22:283-97.
46. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991;100:1495-501.
47. Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1994;35:742-5.

48. Marshall BJ. Epidemiology of H. pylori in Western countries. In: Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure. RH Hunt, GNJ Tytgat, eds. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994;75-84.
49. Moayyedi P, Axon ATR, Feltbower R, et al. Relation of adult lifestyle and socioeconomic factors to the prevalence of Helicobacter pylori infection. Int J Epidemiol 2002;31:624-31.
50. Murray LJ, McCrum EE, Evans AE, Bamford KB. Epidemiology of Helicobacter pylori infection among 4742 randomly selected subjects from Northern Ireland. Int J Epidemiol 1997;26:880-7.
51. O'Connor H, Sebastian S. The burden of Helicobacter pylori infection in Europe. Aliment Pharmacol Ther 2003;18(Suppl 3):38-44.
52. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2004;9(Suppl 1):1-6.
53. Sipponen P. Helicobacter pylori: a cohort phenomenon. Amer J Surg Pathol 1995;19,Suppl 1:S30-6.

**Table 1**  
Prevalence (95% CI) of Helicobacter pylori positivity in Czech males and females aged 5-100 years, age- and sex-standardised using the total Czech population in 2001.

Age (years):	Males			Females			Total				
	Number of subjects in the study	Prevalence of Hp+ (95% CI)	Population in 2001*	Estimated number of Hp positive in Czech population	Number of subjects in the study	Prevalence of Hp+ (95% CI)	Population in 2001*	Estimated number of Hp positive in Czech population	Prevalence of Hp+ (95% CI) adjusted for sex distribution of Czech population in 2001	Population in 2001*	Estimated number of Hp positive in Czech population
5-14	220	28.2 (22.2,34.2)	617 745	174 204	250	33.2 (27.3,39.1)	586 157	194 604	30.6 (26.4,34.8)	1 203 902	368 808
15-24	186	30.6 (24.0,37.3)	779 015	238 379	222	24.8 (19.1,30.5)	745 082	184 780	27.8 (23.4,32.1)	1 524 097	423 159
25-44	235	39.1 (32.9,45.4)	1 504 220	588 150	223	38.1 (31.7,44.5)	1 444 796	550 467	38.6 (34.1,43.1)	2 949 016	1 138 617
45-64	283	52.6 (46.8,58.5)	1 337 173	703 353	263	47.9 (41.8,54.0)	1 405 143	673 064	50.2 (46.0,54.4)	2 742 316	1 376 417
65+	266	54.9 (48.9,60.9)	547 115	300 366	263	56.3 (50.2,62.3)	871 637	490 732	55.8 (51.5,60.0)	1 418 752	791 098
Total adjusted for sex and age distribution of the Czech population in 2001	1190	41.9 (39.0,44.8)	4 785 268	2 004 452	1221	41.4 (38.6,44.3)	5 052 815	2 093 647	41.7 (39.7,43.6)	9 838 083	4 098 099

\* Source: Population Stock and Flows in the Czech Republic 2001. Czech Statistical Office, Prague, 2003 (ref. 13)

**Table 2**

Determinants of Helicobacter pylori positivity in 461 children aged 5-14 years: prevalence of Helicobacter pylori positivity and odds ratios with 95% CI.

	Number of subjects	Prevalence of H. pylori infection in %	OR (95% CI) adjusted for age and sex	OR (95% CI) adjusted for age, sex and antibiotic treatment	OR (95% CI) adjusted for age, sex, antibiotic treatment and other variables in the table
Place of residence in childhood:					
Village	75	22.7	1	1	1
Small town	148	41.2	2.42	2.43	3.08
Larger town	238	26.5	(1.28,4.56)	(1.29,4.58)	(1.52,6.22)
p-value heterogeneity			1.21 (0.65,2.24)	1.21 (0.66,2.25)	1.66 (0.84,3.30)
			0.002	0.002	0.002
Mother's education:					
Basic or less	83	50.6	4.10	4.10	3.85
Vocational	121	25.6	(1.81,9.28)	(1.81,9.27)	(1.31,11.3)
Secondary	206	28.2	1.38	1.38	1.66
University	51	19.6	(0.62,3.10)	(0.62,3.09)	(0.62,4.50)
p-value trend			1.57 (0.74,3.36)	1.57 (0.74,3.36)	1.98 (0.82,4.80)
			1 <0.001	1 <0.001	1 0.045
Father's education:					
Basic or less	72	48.6	2.71	2.70	1.15
Vocational	171	26.3	(1.36,5.39)	(1.36,5.39)	(0.45,2.96)
Secondary	140	29.3	1.02	1.02	0.80
University	78	25.6	(0.55,1.88)	(0.55,1.88)	(0.37,1.73)
p-value trend			1.16 (0.62,2.17)	1.16 (0.62,2.17)	0.87 (0.42,1.81)
			1 0.018	1 0.018	1 0.880
Running warm water in childhood:					
Yes	451	29.5	1	1	1
No	10	80.0	10.32	10.32	4.23
p-value			(2.14,49.8)	(2.14,49.7)	(0.79,22.6)
			0.004	0.004	0.092
Crowding in childhood:					
Own room	113	20.3	1	1	1
Shared room sib/s	289	30.1	1.74	1.74	1.73
Shared room with parents	59	52.5	(1.03,2.95)	(1.03,2.95)	(0.84,3.57)
p-value trend			4.42 (2.22,8.80)	4.42 (2.22,8.80)	3.68 (1.71,7.90)
			<0.001	<0.001	0.001
Number of siblings:					
None	91	27.5	1	1	1
One older sibling or twin	145	32.4	1.28	1.28	1.07
One younger sibling	145	26.2	(0.72,2.29)	(0.72,2.29)	(0.47,2.40)
More sibs	80	38.7	0.98	0.98	0.84
p-value heterogeneity			(0.54,1.78)	(0.54,1.78)	(0.37,1.92)
			1.68 (0.88,3.23)	1.69 (0.88,3.23)	0.89 (0.37,2.18)
			0.256	0.256	0.851

**Table 3** Childhood determinants of Helicobacter pylori positivity in 1835 subjects aged 15+ years: prevalence of Helicobacter pylori positivity and odds ratios with 95% CI.

	Number of subjects	Prevalence of H. pylori infection in %	OR (95% CI) adjusted for age and sex	OR (95% CI) adjusted for age, sex and antibiotic treatment	OR (95% CI) adjusted for age, sex, antibiotics and other variables in the table	OR (95% CI) adjusted for age, sex, antibiotics, other variables in the table and current characteristics*
Place of residence in childhood:	829	51.0	1	1	1	1
Village	439	40.1	0.74	0.75	0.83	0.89 (0.67,1.18)
Small town	567	36.5	(0.58,0.95)	(0.59,0.95)	(0.64,1.06)	0.85 (0.61,1.18)
Larger town			0.68	0.67	0.85	0.564
p-value heterogeneity			(0.54,0.85)	(0.54,0.84)	(0.66,1.09)	
			0.002	0.002	0.264	
Mother's education:	935	52.4	2.06	2.08	1.15	1.06 (0.53,2.12)
Basic or less	451	42.3	(1.18,3.61)	(1.19,3.63)	(0.58,2.28)	1.03 (0.52,2.03)
Vocational	377	28.1	1.77	1.77	1.10	0.73 (0.38,1.41)
Secondary	72	26.4	(1.01,3.11)	(1.01,3.10)	(0.56,2.16)	1
University			1.01	1.02	0.75	0.125
p-value trend			(0.57,1.80)	(0.57,1.81)	(0.39,1.43)	
			1	1	1	
			<0.001	<0.001	0.049	
Father's education:	688	53.2	2.61	2.60	1.81	1.56 (0.89,2.75)
Basic or less	605	42.8	(1.69,4.03)	(1.69,4.02)	(1.05,3.12)	1.65 (0.97,2.83)
Vocational	400	37.0	2.26	2.25	1.79	1.69 (1.01,2.83)
Secondary	142	23.2	(1.48,3.47)	(1.47,3.45)	(1.07,3.02)	1
University			1.80	1.79	1.81	0.545
p-value trend			(1.15,2.80)	(1.15,2.79)	(1.09,3.00)	
			1	1	1	
			<0.001	<0.001	0.220	
Running warm water in childhood:	961	35.0	1	1	1	1
Yes	874	53.8	1.39	1.39	1.13	1.13 (0.85,1.50)
No			(1.07,1.80)	(1.07,1.81)	(0.85,1.49)	0.407
p-value			0.014	0.013	0.392	
Crowding in childhood:	230	35.2	1	1	1	1
Own room	1120	43.2	1.24	1.24	1.12	1.11 (0.77,1.60)
Shared room with sib/s	485	49.7	(0.92,1.68)	(0.92,1.69)	(0.78,1.60)	0.98 (0.67,1.43)
Shared room with parents			1.14	1.14	0.96	0.573
p-value heterogeneity			(0.81,1.61)	(0.80,1.61)	(0.66,1.41)	
			0.325	0.314	0.464	
Number of siblings:	207	39.1	1	1	1	1
None	384	38.8	1.12	1.13	1.02	1.00 (0.66,1.51)
One older sibling or twin	420	35.2	(0.79,1.60)	(0.79,1.61)	(0.68,1.52)	0.91 (0.60,1.37)
One younger sibling	824	51.9	0.97	0.98	0.89	1.26 (0.86,1.85)
More sibs			(0.68,1.38)	(0.69,1.39)	(0.59,1.33)	0.087
p-value heterogeneity			1.58	1.60	1.28	
			(1.15,2.17)	(1.17,2.20)	(0.88,1.86)	
			<0.001	<0.001	0.042	

**Table 4** Determinants of Helicobacter pylori positivity in 1,835 subjects aged 15+ years: prevalence of Helicobacter pylori positivity and odds ratios with 95% CI.

	Number of subjects	Prevalence of H. pylori infection in %	OR (95% CI) adjusted for age and sex	OR (95% CI) adjusted for age, sex and antibiotic treatment	OR (95% CI) adjusted for age, sex, antibiotics and other variables in the table	OR (95% CI) adjusted for age, sex, antibiotics, other variables in the table and childhood characteristics*
Current place of residence:						
Village	617	50.4	1	1	1	1
Small town	547	42.4	0.78	0.79	0.85	0.93 (0.70,1.22)
Larger town	671	39.2	(0.62,0.99)	(0.62,1.00)	(0.67,1.09)	1.02 (0.74,1.40)
p-value heterogeneity			0.72 (0.57,0.90)	0.72 (0.57,0.90)	0.85 (0.67,1.09)	0.800
			0.014	0.014	0.337	
Education:						
Basic or less	379	57.5	2.59	2.62	2.28	1.79 (1.14,2.82)
Vocational	487	49.3	(1.77,3.80)	(1.79,3.84)	(1.49,3.49)	1.49 (0.99,2.24)
Secondary	560	41.6	2.08	2.10	1.84	1.41 (0.96,2.07)
University	184	32.1	(1.45,2.99)	(1.46,3.02)	(1.25,2.72)	1
Still studying	225	24.9	1.67	1.67	1.55	1.01 (0.59,1.73)
p-value trend			(1.16,2.39)	(1.16,2.39)	(1.06,2.26)	0.004
			1	1	1	
			1.20	1.20	1.17	
			(0.75,1.93)	(0.75,1.93)	(0.70,1.97)	
			<0.001	<0.001	<0.001	
Marital status:						
Never married	516	32.0	1	1	1	1
First time married	846	46.3	1.08	1.08	0.96	0.87 (0.62,1.22)
Re-married	122	43.4	(0.80,1.46)	(0.80,1.46)	(0.69,1.33)	0.88 (0.54,1.45)
Divorced	122	50.8	0.90	0.93	0.89	1.08 (0.67,1.75)
Widowed	229	58.5	(0.57,1.42)	(0.59,1.48)	(0.54,1.45)	1.02 (0.62,1.69)
p-value heterogeneity			1.31 (0.84,2.06)	1.35 (0.86,2.11)	1.16 (0.72,1.86)	0.676
			1.23 (0.76,1.98)	1.23 (0.77,1.99)	1.09 (0.67,1.79)	
			0.568	0.589	0.808	
Social class:						
Lower	297	52.5	1.66	1.70	1.07	0.85 (0.50,1.46)
Middle	1344	43.1	(1.04,2.65)	(1.07,2.73)	(0.64,1.79)	0.94 (0.59,1.49)
Higher	111	33.3	1.50	1.53	1.15	1
Unknown	83	39.8	(0.99,2.28)	(1.01,2.33)	(0.74,1.79)	0.77 (0.40,1.47)
p-value heterogeneity			1	1	1	0.786
			1.29 (0.71,2.37)	1.32 (0.72,2.42)	0.92 (0.49,1.73)	
			0.167	0.135	0.717	
Smoking:						
Never	1142	40.5	1	1	1	1
Past	255	51.0	1.25	1.27	1.24	1.25 (0.93,1.68)
Current <15 cigarettes per day	264	46.2	(0.94,1.67)	(0.96,1.69)	(0.93,1.66)	1.31 (0.98,1.75)
Current 15+ cigarettes per day or other type of smoking	174	52.9	1.43	1.44	1.32	1.41 (1.00,1.99)
p-value trend			(1.09,1.89)	(1.09,1.90)	(0.99,1.76)	
			1.65 (1.18,2.30)	1.66 (1.19,2.31)	1.53 (1.09,2.15)	0.013
			<0.001	<0.001	0.004	

Note to Table 3:

\*Note: Current characteristics include: current place of residence, education, marital status, social class and smoking.

Note to Table 4:

\*Note: Childhood characteristics include: place of residence in childhood, mother's education, father's education, running warm water, crowding and number of siblings.

#### 1.4. *Helicobacter pylori* a gastroduodenální patofyziologie

Pochopení role *H pylori* v patofyziologii žaludečních onemocnění, vysvětlení znaků zánětlivé reakce akutní a chronické, složitosti imunitní odpovědi a interakcí s hostitelským organismem vyžaduje rozsáhlé znalosti. Následující text přináší základní informace; vysvětlení podrobností je nad rámec této práce.

Žaludek plní funkci rezervoáru pro jídlo a je v něm zahajován proces trávení mechanickými a chemickými procesy. Žaludek se svým nízkým pH je ale také významnou protiinfekční bariérou, která během hodiny při pH 2-3 zlikviduje většinu patogenních bakterií, které vstoupily do organismu orální cestou. Regulace kyselého prostředí žaludku je komplexní a probíhá ve třech fázích: první, kontrolované vagovým nervem, druhé, gastrické, vyvolané gastrinem a kontrolované somatostatinem a konečně třetí intestinální, když potrava opouští žaludek. Epiteliální povrch žaludku je chráněn hlenovou vrstvou. Mucin je silně hydrofilní gelovitý polymer, který zabezpečuje neutrální prostředí epiteliálního povrchu a v důsledku interakce s pepsinem kyselinou solnou musí být kontinuálně obnovován. *H pylori* primárně kolonizuje žaludek pod touto mukózní vrstvou. Ureázová aktivita je štítem mikroba pro přežití v prostřední nízkého pH, před proniknutím mukózní vrstvy<sup>1-3</sup>. *H pylori* není obecně považován za invazivního mikroba, ale je nacházen i intracelulárně v epiteliálních buňkách. Kromě žaludku byl mikrob prokázán i v místech gastrické metaplasie (duodenum, rektum).

Velká pozornost je věnována hledání virulentního faktoru, specifického pro onemocnění způsobená infekcí *H pylori*, tak jak je tomu u jiných bakterií (cholery toxin, difterický toxin). U *H pylori* mohou být těmito faktory vakuolizační cytotoxin (vacA) a protein CagA. První pozorování přinesla nálezy významně vyšší frekvence CagA-pozitivních *H pylori* u pacientů s duodenálním vředem oproti pacientům bez vředové choroby a podobná asociace byla prokázána u atrofické gastritidy a rakoviny žaludku<sup>4</sup>. Tato zjištění sama o sobě vyvolala pochybnosti, protože mezi duodenálním vředem a rakovinou žaludku nebyl prokázán vztah<sup>5</sup>. Novější studie předchozí nálezy nepotvrdily. Island a Portugalsko, evropské země s nejvyšším výskytem rakoviny žaludku, mají spíše nižší podíl CagA-pozitivních kmenů<sup>2</sup>. Navíc zatímco klesá incidence rakoviny žaludku, CagA pozitivita zůstává stejná. Celosvětově asi 70% *pylori* kmenů jsou CagA pozitivní, v Asii a ve Spojených státech až 95%. Zaměření na identifikaci cagA v praxi se nezdá klinicky užitečné<sup>2</sup>. Vakuolizační cytotoxin vacA produkuje asi polovina kmenů *H pylori*. Infekce vacA pozitivními kmeny je častější u nemocných s vředovou chorobou. Jen někteří nositelé genu ale produkují cytotoxin. Nově byl identifikován zevní membránový protein (outer inflammatory protein) OipA<sup>2,6</sup>, účastný na mukózním zánětu. *H pylori* může obsahovat funkční a nefunkční OipA. Podle současných názorů funkční OipA v kombinaci s CagA znamená nejvyšší pravděpodobnost klinických projevů helikobakterové infekce. Ani zde ovšem nelze hovořit o přímém vztahu těchto faktorů a klinických projevů. Ve východní Asii je pravděpodobně více jak 95% kmenů *H pylori* CagA a OipA pozitivních.



Podstatná část současného výzkumu *H pylori* je orientována na jeho schopnost ubránit se imunitní odpovědi a ochraně hostitelského organismu. Helikobakterová gastritida může být asymptomatickou a klinicky nevýznamnou zánětlivou reakcí, může být ale také podkladem závažných onemocnění žaludku a duodena. Výsledek je dán celou šíří interakce mezi bakterií a hostitelem, kterou lze obtížně předpovědět a klinicky dopředu vyhodnotit.

Prvotní imunitní odpověď na infekci *H pylori* není zcela objasněna. Možnost přežití mikroba je vysvětlována jeho umístěním v místech s nízkou dostupností obranných mechanismů, nízkým pH a nízkou tenzí kyslíku. Před fagocytózou brání superoxid dismutáza a kataláza. Přítomnost *H pylori* na sliznici žaludku vždy vyvolává intenzivní zánětlivou odpověď, na níž se podílejí především TNF- $\alpha$  interleukin-8 (IL-8), a další interleukiny. Akutní infekce přechází v chronickou po 7-10 dnech. Chronickou infekci charakterizuje infiltrace sliznice lymfocyty, vznik lymfoidních folikulů, lokální a systémová protilátková odpověď. Lymfoidní folikuly jsou tvořeny v centru B-lymfocyty a pomocnými CD+4 T lymfocyty na periférii. Protilátková odpověď ve třídě IgM je prikazatelná lokálně již v době akutní infekce. Chronická helikobakterová infekce je spojena s lokální a systémovou produkcí protilátek ve třídě IgG a IgA. Vztah lokální produkce IgG a IgA a imunopatologie gastritidy je nejasný<sup>3</sup>.

Trvalý zánět vede k funkčním změnám na sliznici žaludku, které závisí na lokalizaci infekce. Rozlišují se tři typy helikobakterové gastritidy: a) difuzní antrálně-predominantní gastritida predisponující k duodenálnímu vředu; b) pangastritida bez vazby na vředovou chorobu, s malou tendencí k intestinální metaplazii; c) progresivní pangastritida s intestinální metaplazií, která je mimo jiné spojena s rizikem karcinomu žaludku. Chronický zánět v oblasti těla žaludku vede ke ztrátě parietálních buněk, k úbytku sekrece a vzniku atrofické gastritidy. Antrální lokalizace infekce ovlivňuje funkci G-buněk, produkujících gastrin a D-buněk, produkujících somatostatin. Výsledkem je zvýšené uvolňování gastrinu při stimulaci jídlem. Byla vyslovena hypotéza, že výživa v dětství, kdy je nejčastěji získána infekce *H pylori*, ovlivňuje riziko rozvoje rakoviny žaludku<sup>7</sup>. Čerstvá zelenina a ovoce podporují správnou funkci mukózy těla žaludku a tak u infikovaných dětí s adekvátním příjmem této složky potravy je rozvoj gastritidy limitován na antrum žaludku, což představuje riziko vzniku peptického vředu spíše než rakoviny žaludku. Předmětem bádání jsou poruchy regulace kyselé sekrece ve vztahu k infekci *H pylori* u duodenálního vředu. Současná hypotéza soudí, že přítomnost *H pylori* v bulbu duodena způsobuje chronický zánět a oslabuje funkci mukózy, což znamená poruchu regulace kyselé sekrece a snížení duodenální sekrece bikarbonátu<sup>8</sup>. Další okolnosti, které oslabují schopnost duodena neutralizovat žaludeční obsah a zvyšují kyselou nálož, jako je kouření a stres, přispívají ke vzniku duodenálního vředu indukovanému *H pylori*.

## References

1. Dunn BE: Pathogenetic mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:43-57
2. Lomax KG, Graham DY. *Contemporary Diagnosis and Management of H pylori-Associated Gastrointestinal Diseases*, Second edition 2004; Handbook in Health Care Co, Newtown, Pennsylvania, USA, ISBN 1-931981-05-1
3. Bureš J, Burešová E, Rejchrt S. Imunologické aspekty infekce *Helicobacter pylori*, *Acta Medica (Hradec Králové)*, Suppl. 2002;45(1):3-10
4. Blaser MJ: Role of *vacA* and the *cagA* locus of *Helicobacter pylori* in human disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:73-77
5. Graham DY, Go MF, Genta RM: *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric cancer: tunnel vision or blinders? *Ann Med* 1995;27:589-594
6. Yamaoka Y, Kwon DH, Graham, DY: A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (*oipA*) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:7533-7538
7. Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. *Gastroenterology* 1997;113:1983-1991

8. Graham DY, Genta RM, Go MF, et al. Which is the most important factor in duodenal ulcer pathogenesis: the strain of *Helicobacter pylori* or the host? In: Hunt RH, Tytgat GN, eds. *Helicobacter pylori* : Basic Mechanisms to Clinical Cure. 2000; Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, ISBN 0-7923-8764-3

### 1.5. *Helicobacter pylori* a choroby trávicího traktu

Infekce *Helicobacter pylori* je považována za nejvýznamnější příčinu gastritidy a je obecně přijímán její podíl na etiologii žaludečního vředu, duodenálního vředu, adenokarcinomu žaludku a primárního žaludečního lymfomu z beta buněk. Pravděpodobně hraje roli také v některých případech nevředové dyspepsie. Je zkoumán také možný vztah infekce *H pylori* k některým dalším onemocněním mimo gastrointestinální trakt. Vzhledem k prevalenci těchto onemocnění je význam poznání infekce *H pylori* a jejích souvislostí značný. Důvod, proč pouze u části infikovaných osob se infekce projeví klinicky, je nejasný. Podobná situace je i u jiných chronických infekcí, jako je syfilis nebo tuberkulóza. Podle současných znalostí jsou rozhodující faktory zevního prostředí, výživa a výsledek interakce mezi odolností a imunologickou odpovědí hostitele a virulencí kmenů *H pylori*. Složitost pohledu na virulenci *H pylori* dokládá příklad Afriky, kde je vysoká prevalence infekce, je nízký výskyt vředové choroby i rakoviny žaludku.

Infekce *H pylori* znamená ve 100% narušení struktury a funkce žaludeční sliznice zánětem<sup>1-3</sup>. Tíže **gastritidy** je různá v různých částech žaludku. Nejvíce a nejčastěji je postižena sliznice antra a kardie. Postupně dochází k rozvoji chronické gastritidy a lymfoidní infiltraci, jejíž výsledkem je *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT). Zánět se může šířit i do oblasti těla žaludku, narušit funkci i strukturu parietálních buněk a postupně vést k atrofii žaludeční sliznice. Roční riziko tohoto scénáře v populaci infikované *H pylori* je asi 1-2%<sup>4</sup>, liší se regionálně a závisí na faktorech zevního prostředí, zejména na dietě. Vedle autoimunní gastritidy je infekce *H pylori* hlavní příčinou redukce příjmu vitamínu B12 a perniciozní anemie. V 25% případů vede k achlorhydrii, zvýšení rizika střevních infekcí a redukci absorpce železa.

Vztah **peptického vředu** a infekce *H pylori* je obecně považován za prokázaný<sup>1,3,5-7</sup>. Uvádí se, že 95% duodenálních vředů a 70% žaludečních vředů má vztah k infekci *H pylori*. Riziko rozvoje peptického vředu u pacienta s infekcí *H pylori* je 17%, riziko komplikací je 20%. V posledních letech jsou prezentovány názory, které zpochybňují vysokou asociaci infekce *H pylori* a peptických vředů. Freston uvádí, že ve studiích ze Spojených států z druhé poloviny devadesátých let kolísá proporce *H pylori*-negativních duodenálních vředů mezi 20 a 40% a u 20% pacientů dochází k relapsu vředu i po úspěšné eradikaci infekce *H pylori*<sup>8</sup>. Příčina *H pylori*-negativních vředů je multifaktoriální a může zahrnovat především užívání nesteroidních antiflogistik, falešně negativní testy *H pylori*, genetickou predispozici, Morbus Crohn a Zollinger Ellisonův syndrom. Příčina některých vředů zůstává neobjasněna. *H pylori*-negativní vředy mají obvykle delší trvání iniciální ulcerace, těžší průběh, těžší gastritidu a větší sklon k rekurencím oproti vředům za přítomnosti *H pylori*. Prosté vysvětlení pro vyšší podíl *H pylori*-negativních vředů je snižující se prevalence infekce *H pylori* v populaci, zejména žijící na vysoké socioekonomické úrovni a naopak rostoucí spotřeba nesteroidních antiflogistik, v celé populaci<sup>1</sup>.

Infekce *H pylori* splňuje pro účast na vzniku peptického vředu Hillem navržená kritéria pro asociaci příčiny a stavu: sílu asociace, časový vztah infekce a vzniku vředu, biologický gradient příčiny, kterým je *H pylori* indukovaná kyselá sekrece, schopnost působit infekci nejen v antru, ale i v oblastech žaludeční metaplázie v bulbu duodena, vztah eradikace

infekce k vyléčení a zábraně rekurence vředu a konečně korelaci mezi chápáním vředové choroby a infekce *H pylori* jako příčiny<sup>1,5-7</sup>.

Riziko **rakoviny žaludku** u pacientů s *H pylori*-pozitivním duodenálním vředem je paradoxně nízké. Teorie, že infekce akvirovaná v útlém dětství na začátku století vedla spíše k rozvoji atrofické gastritidy a tím spíše ke vzniku rakoviny žaludku než duodenálního vředu selhává na příkladu jihovýchodní Asie, kde přes vysokou prevalenci *H pylori* v dětství je běžný duodenální vřed, ale vzácná rakovina žaludku. Zdá se, že pro riziko rakoviny žaludku je určující věk, při kterém dochází ke vzniku atrofické gastritidy spíše, než věk, ve kterém dochází k infekci<sup>8</sup>. Vznik atrofické gastritidy je pak výslednicí výše zmíněných faktorů, virulentních vlastností kmenů *H pylori* (zejména *CagA* a *vacA* pozitivní), prostředí, zejména diety a faktorů na straně hostitele. Při vzniku rakoviny se uplatňuje řada dalších faktorů, jako sole žlučových kyselin, nitrosaminy, kouření, vysoký dietní příjem NaCl a nízký obsah vitamínu C a dalších antoxidantů v potravě. Vyšší riziko rakoviny žaludku mají nositelé krevní skupiny A a osoby postižené imunodeficitem<sup>2</sup>. Riziko vzniku rakoviny žaludku u pacientů s infekcí *H pylori* je ve Spojených státech 1-3%, ale 11-12% v Japonsku<sup>1</sup>. Rakovina žaludku byla nejběžnější rakovinou na počátku 20.století, ale její incidence v populaci stále klesá. V ČR klesla incidence u mužů za 30 let od roku 1970 na 52, u žen na 56 procent, ve světě zůstává čtvrtou nejčastější nádorovou lokalizací s téměř miliónem případů ročně (934 000 případů podle International Agency for the Research on Cancer IARC v roce 2002). V roce 1994 označila Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny Světové zdravotnické organizace *H pylori* jako karcinogen 1.třídy<sup>9</sup>. Shromáždění odborníků rozhodlo spíše na podkladě epidemiologických dat, než ze znalosti specifického patogenetického mechanismu. Nejsilnější epidemiologické důkazy pocházejí ze serologických studií, které demonstrují významně vyšší incidenci rakoviny žaludku u nositelů infekce *H pylori*. EUROGAST Study Group přinesla v roce 1993 výsledky studie, podle které infekce *H pylori* zvyšuje riziko rakoviny žaludku (mimo kardii) 6x<sup>10</sup>. Jiné novější práce zdůrazňují, že při delším trvání infekce *H pylori* a vzniku těžké atrofie gastrické mukózy nemusí být infekce prokazatelná a riziko, které může dosahovat až dvacetinásobku, je podhodnocováno<sup>11</sup>. Incidence rakoviny žaludku je nízká v populacích s nízkou prevalencí infekce *H pylori*. Riziko rakoviny je nižší v zemích s menším rozvojem atrofické gastritidy i v případech vyšší prevalence infekce. Riziko se liší podle histologického nálezu v žaludku. Při nálezu antrálně-dominantní gastritidy a normální nebo vyšší kyselé sekreci je roční riziko duodenálního vředu 1%, zatímco adenokarcinomu se blíží 0%. V případě atrofické pangastritidy je tomu naopak; riziko rakoviny je 1% a riziko duodenálního vředu se blíží 0%<sup>1</sup>. Prokázaná asociace neplatí mezi infekcí *H pylori* a vznikem rakoviny žaludeční kardie nebo dolní části jícnu.

Mechanismus vzniku **MALT-lymfomu** není dostatečně objasněn, ale jeho vztah k chronické gastritidě je jistý<sup>1-3,14-15</sup>. Non-Hodgkinův lymfom žaludku má asi v 60% vztah k infekci *H pylori*. U B-lymfomů, s nízkým stupněm malignity, vycházejících z MALT byl *H pylori* prokázán v 92%<sup>2</sup>.

Po úspěšné eradikaci dochází k regresi MALT-lymfomu u podstatné části nemocných<sup>3</sup>. Eradikace neovlivňuje adenokarcinom žaludku. Eradikace však může ovlivnit rozvoj atrofické gastritidy. Proto je eradikace doporučena u *H pylori*-pozitivních příbuzných nemocného 1.řádu a u pacientů jako součást léčby rakoviny žaludku.

Otázka preventability rakoviny žaludku eradikací infekce *H pylori* je předmětem odborných diskuzí. Graham a Shiotani<sup>20</sup> považují existující data za dostatečně silná, aby zdůvodnila celoplošnou eradikaci infekce *H pylori* v zemích s vysokým rizikem rakoviny žaludku. Tato strategie ovšem není v současné době průchodná z mnoha důvodů. Aktuálně je doporučována eradikace infekce *H pylori* u atrofické gastritidy<sup>21</sup>, ale pro celoplošnou eradikaci u těchto pacientů chybí epidemiologické studie, prokazující její benefit. Navíc

na eradikaci infekce *H pylori* v období rozvinuté atrofické gastritidy může být již pozdě k tomu, aby zabránila vzniku rakoviny žaludku.

Etiopatogeneze **dyspepsie** je multifaktoriální. U části pacientů s dyspepsií infekce *H pylori* pravděpodobně sehrává významnou roli<sup>14-15</sup>. Tato skupina zahrnuje pacienty s dyspepsií na podkladě vředové choroby, ale pravděpodobně také některé pacienty, u kterých vřed prokázán nebyl. Zatímco pro první skupinu bude většinou eradikace kauzální léčbou s vysokou mírou efektu, v druhé skupině přinese symptomatický efekt u přibližně 10% pacientů. Pro praxi je důležité, že podle symptomů lze tyto skupiny jen obtížně rozlišit<sup>14</sup>. Rozbor strategií je předmětem jiné kapitoly.

Vztah infekce *H pylori* a současného užívání **nesteroidních antiflogistik (NSAID)** je předmětem řady studií. Přestože některé z nich, jako např. randomizovaná prospektivní studie z Hong Kongu<sup>17</sup>, prokázaly efekt eradikace infekce *H pylori* jako prevenci vzniku peptického vředu a krvácení u pacientů dlouhodobě léčených NSAID, jiné studie výsledek nepotvrdily<sup>18</sup>. Většina autorů přehledných prací se shoduje v tom, že infekce *H pylori* a užívání NSAID jsou aditivními rizikovými faktory vzniku vředu<sup>1</sup>. Eradikace snižuje incidenci peptického vředu, ale neeliminuje riziko vředu nebo krvácení u pacientů dále užívajících NSAID.

Epidemiologické studie ukazují na možný inverzní vztah infekce *H pylori* a **gastroezofageálního refluxu (GERD)**. Prospektivní endoskopické studie ukazují, že v regionech s častějším výskytem adenokarcinomu žaludku (Korea) je nízká prevalence erosivního GERD u mladých dyspeptiků, zatímco v zemích s nízkým výskytem adenokarcinomu, je vyšší proporce dyspeptických pacientů s GERD. Tuto skutečnost Graham<sup>1</sup> vysvětluje tím, že průměrná kyselá sekrece je vyšší v populaci s nižší prevalencí infekce *H pylori*, než v populaci, kde bude více *H pylori* pozitivních osob s korporální atrofickou gastritidou. Infekce *H pylori* neovlivňuje antirefluxní bariéru, ale může ovlivňovat míru kyselé sekrece a tím refluxní nálože, podle charakteru gastritidy. Eradikace infekce *H pylori* může tedy teoreticky vést u predisponovaných pacientů s porušenou antirefluxní bariérou ke zhoršení nebo vzniku refluxu mechanismem zvýšení kyselé sekrece při potlačení chronické gastritidy. Tato teorie není přesvědčivě v klinických studiích doložena. U duodenálního vředu může vést úspěšná eradikace infekce *H pylori* k omezení nebo vysazení účinné antisekreční terapie a vedlejším efektem může být vznik GERD. Zvyšující se prevalence GERD a karcinomu distálního jícnu zdůrazňuje otázky kolem efektu eradikace *H pylori* na toto onemocnění a nastoluje otázku protektivní role infekce *H pylori*<sup>17</sup>. Většina autorů přehledných prací<sup>1,3</sup> argumentuje srovnáním incidence vředové choroby a adenokarcinomu žaludku (20-30 na 100 000 obyvatel) s výskytem adenokarcinomu distálního jícnu (4 na 100 000).

Kromě chorob trávicího traktu, je infekce *H pylori* zvažována jako možný etiologický faktor dalších **extragastrointestinálních klinických stavů a onemocnění**, jako např. potravinová alergie, cholecystolitíza, tyreopatie, chronická kopřivka, bolesti hlavy, diabetes, onemocnění kornárních tepen a Raynaudův fenomén. Úvahy jsou podloženy v některých případech serologickými studiemi (diabetes), v jiných případech efektem eradikační terapie. Chybí kontrolované studie.

## References

1. Lomax KG, Graham DY. Contemporary Diagnosis and Management of *H pylori*-Associated Gastrointestinal Diseases, Second edition 2004; Handbook in Health Care Co, Newtown, Pennsylvania, USA, ISBN 1-931981-05-1
2. Bureš J, Burešová E, Rejchrt S. Imunologické aspekty infekce *Helicobacter pylori*, Acta Medica (Hraec Králové), Suppl. 2002;45(1):3-10

3. Hunt RH, Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori*. Basic Mechanisms to Clinical Cure, 2000; Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, ISBN 0-7923-8764
4. Valle J, Kekki M, Sipponen P et al: Long-term course consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of 32-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:546-550.
5. Megraud F, Lamouliatte H: *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer. Evidence suggesting causation. *Dig Dis Sci* 1992;37:769-772
6. Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. *Gastroenterology* 1997;113:1983-1991
7. Graham DY, Genta RM, Go MF, et al. Which is the most important factor in duodenal ulcer pathogenesis: the strain of *Helicobacter pylori* or the host? In: Hunt RH, Tytgat GN, eds. *Helicobacter pylori* : Basic Mechanisms to Clinical Cure. 2000; Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, ISBN 0-7923-8764-3
8. Corea P: *Helicobacter pylori* and gastric cancer: state of the art, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:477-481
9. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*, vol.61. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 1994
10. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet* 1993; 341:1359-1362
11. Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Rothenbacher D. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am j. Epidemiol.* 2004;159:252-8
12. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330:1267-1271
13. Calam J: Clinicians' Guide to *Helicobacter pylori*. London: Chapman & Hall Medical 1996
14. Talley NJ: *Helicobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;220:19-22
15. Talley NJ: A Critique of therapeutic trials in *Helicobacter pylori* positive functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1994;106:1174-1183
16. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ<sup>3rd</sup>. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology.* 1992;102(4 Pt 1): 1259-68
17. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, et al: Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350:975-979
18. Kim JG, Graham DY: *Helicobacter pylori* infection and development of gastric or duodenal ulcer in arthritic patients receiving NSAID therapy. The Misoprostol Study Group. *Am J Gastroenterol* 1994;89:203-207
19. Labenz J, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent or protective factor? *Gut* 1997;41(3):277-280
20. Graham DY, Shiotani A. The time to eradicate gastric cancer is now. *Gut.* 2005;54:735-8
21. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G, Asaka M, Bazzoli F, Birkner B, Bureš J, Burette A, Bytzer P, Castro L, Culhane A, de Boer W, De Korwin J, De Koster E, de Wit N, Deltenre M, Dent J, Di Mario F, Dragosics B, Farkkila M, Forman D, Freston J, Gasbarrini G, Goh K, Graham D, Hameeteman W, Hawkey C, Hirschl A, Hunt R, Jaup B, Kimura K, Kist M, Klotz P, Koletzko S, Kuipers E, Labenz J, Ladas S, Lam SK, Lauritsen K, Lerang F, Lionis C, Loft D, Louw J, McColl K, Mendonca-Santos J, Michetti P, Misiewicz J, Mössner J, Niv Y, Nowak A, Parajés-García J, Pilotto A, Pounder R, Quina M, Rác I, Rauws E, Rodrigo Saez L, Rokkas T, Segal I, Seifert B, Sipponen P, Sjölundh C, Solcia E, Stockbrügger R, Sung J, Surrenti C, Tulassay Z, Unge P, Vaira D, Vakil N, Veldhuyzen van Zanten S, Wadström T. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection- The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167 - 180.

## 1.6. Diagnostika infekce *Helicobacter pylori*

V současné době je k dispozici řada testů k detekci infekce *H pylori*<sup>1,4-5</sup>. Jejich výběr závisí na klinické situaci, zda se jedná o screening, diagnostiku nebo o potvrzení úspěšné eradikace, na jejich ceně a dostupnosti pro lékaře. Diagnostické testy jsou invazivní, vyžadující endoskopii a neinvazivní.

Mezi fokální invazivní testy patří kultivace, histologie a rychlý ureázový test.

Zlatým standardem pro stanovení přítomnosti infekce *H pylori* v žaludku je **kultivace** mikroba z endoskopických biopsií, za podmínek splnění podmínek pro transport a růst.

Kultivace je úspěšná v 70-80% případů, senzitivita je 90-95% a specifita je 100%. Umožňuje stanovení citlivosti na antibiotika.

Další možností je **histologické zpracování** odebraných biotických (4) vzorků ze žaludeční sliznice. Metoda může být vysoce spolehlivá, závisí však na správnosti všech kroků, zahrnujících odebrání vzorků, barvení preparátu a zájem a zkušenosti histopatologa.

**Rychlý ureázový test** detekuje *H pylori* barevnými změnami vzorku na základě přítomnosti vysokého množství ureázového enzymu. Vyznačuje se vysokou senzitivitou a specificitou (90-95%). Výsledek testu lze obvykle do hodiny odečíst. Slabinou testu je možnost falešné negativity u menších infekcí, po recentní léčbě antibiotiky, vismutem nebo inhibitory protonové pumpy. Negativní rychlý ureázový test by neměl být jediným kritériem pro nepřítomnost infekce *H pylori*.

Mezi neinvazivní testy patří testy serologické, testy ze stolice a dechové testy se značenou ureou.

Za zlatý standard pro globální neinvazivní diagnostiku *H pylori* je považován **dechový test s ureou značenou izotopem uhlíku  $^{13}\text{C}$  (UBT)**. Je také metodou volby k potvrzení úspěšnosti eradikační léčby. Principem testu je stanovení značeného uhlíku ve formě  $\text{CO}_2$  ve vydechovaném vzduchu, po jeho předchozím podání ve formě urey, rozložené v žaludku ureázovou aktivitou mikroorganismu. Test má senzitivitu 95% a specifitu 95-100%. Je nejspolehlivějším testem ke stanovení aktivní infekce *H pylori*. Stejně jako histologie nebo rychlý ureázový test ale vyžaduje vysokou denzitu bakterií. Test je vhodné provádět až 4 týdny po skončení antibiotické terapie nebo léčbě vismutem. Kratší odstup (2týdny) je třeba ponechat po užívání inhibitorů protonové pumpy. UBT je u nás dostupný na vybraných pracovištích, ale jeho úhrada je v současné omezena na specialisty. Zkušenosti skupiny praktických lékařů, kteří se podíleli na epidemiologické studii infekce *H. pylori* v České republice dokládají, že provádění UBT v každodenní praxi je možné a pro pacienty dobře akceptovatelné. Pacient se musí dostavit nalačno. Odběr vzorku se skládá z prostého vydechnutí přes brčko do zkumavky obrácené dnem vzhůru, a to před a po požití tekutiny (džusu), obsahujícího testovací látku, v intervalu desítek minut. Většině pacientů je možné vyšetření svěřit i k provedení doma. Zkumavky se zasílají na specializované pracoviště k vyhodnocení poštou. V současné době jsou k dispozici analyzátoři na klinikách v Hradci Králové, Brně i v Praze. Lze předpokládat, že v krátké době se jeho dostupnost zvýší a bude hrazen ze všeobecného zdravotního pojištění i z indikace praktických lékařů

**Test na stanovení proteinového antigenu *H pylori* ve stolici (HpSA)** vykazuje ve studiích slibnou senzitivitu a specifitu, odpovídající dechovému testu. Platí pro něj i stejná omezení. Validita HpSA v ordinacích praktických lékařů nebyla ještě dostatečně prokázána.

Laboratorní **serologické vyšetření** protilátek proti *H pylori* metodou ELISA je relativně levné a široce dostupné pro praktické lékaře. Je základním testem pro screening. Senzitivita je 84-98%, specifita 98%<sup>3</sup>. Laboratorní serologie je vysoce spolehlivá pro diagnostiku v oblastech s prevalencí infekce *H pylori* v populaci 20-60%<sup>4</sup>. Při nižší prevalenci je pozitivní výsledek nespolehlivý, při vyšší prevalenci je negativita testu málo průkazná. Metoda není vhodná pro kontrolu po eradikaci vzhledem k pomalému poklesu protilátek, na poloviční hodnoty až 6 měsíců po ukončení léčby. Serologie nebyla doporučena jako metoda, na základě které lze rozhodnout o eradikaci při strategii *test and treat*<sup>1</sup>.

**Rychlé testy na bázi serologie nebo celé krve** („office-based tests“) jsou dostupné i u nás, ale nejsou rozšířené. Přinášejí rychlou informaci lékaři, ale mají nižší senzitivitu (74-93%) a specifitu (69-95%) než standardní testy laboratorní a pro široké použití vyžadují další ověřování. Pro diagnózu jsou považovány za dostatečné, pro časnou kontrolu eradikace nevhodné. Nově jsou vyvíjeny serologické testy nevyžadující odběr krve, ale alternativně sliny nebo moč.

Obecně platí, že testování nemá smysl, pokud by nebyla v případě positivity indikována eradikační terapie. Nejpřesnější diagnostiku *H pylori* představuje kombinace dechového testu a histologického vyšetření endoskopicky získaných vzorků. Tato kombinace je zároveň nejnákladnější a zatím nemá místo v klinické praxi. Vysoká asociace infekce *H pylori* a duodenálního vředu, popisovaná ve studiích z minulého desetiletí, opravňovala praktické lékaře k eradikační léčbě pacientů s duodenálním vředem bez předchozího testování<sup>3</sup>. Při současných epidemiologických trendech a ve světle nových poznatků je třeba pro tuto klinickou situaci názor přehodnotit a testování vyžadovat<sup>2</sup>

## References

1. Cutler AF: testing for *Helicobacter pylori* in clinical practice. Am J Med 1996;100:35S-41S
2. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G, Asaka M, Bazzoli F, Birkner B, Bureš J, Burette A, Bytzer P, Castro L, Culhane A, de Boer W, De Korwin J, De Koster E, de Wit N, Deltenre M, Dent J, Di Mario F, Dragosics B, Färkkilä M, Forman D, Freston J, Gasbarrini G, Goh K, Graham D, Hameeteman W, Hawkey C, Hirschl A, Hunt R, Jaup B, Kimura K, Kist M, Klotz P, Koletzko S, Kuipers E, Labenz J, Ladas S, Lam SK, Lauritsen K, Lerang F, Lionis C, Loft D, Louw J, McColl K, Mendonca-Santos J, Michetti P, Misiewicz J, Mossner J, Niv Y, Nowak A, Parajés-García J, Pilotto A, Pounder R, Quina M, Rác I, Rauws E, Rodrigo Saez L, Rokkas T, Segal I, Seifert B, Sipponen P, Sjölundh C, Solcia E, Stockbrügger R, Sung J, Surrenti C, Tulassay Z, Unge P, Vaira D, Vakil N, Veldhuyzen van Zanten S, Wadström T. Current concepts in the management of *Helicobacter* infection- The Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167 - 180.
3. Rubin G, Meiniche-Schmidt V, Roberts AP, Childs S, de Wit N, The management of *Helicobacter pylori* infection primary care. Guidelines from the ESPCG, European Journal of General Practice, Vol 5, September 1999
4. Lomax KG, Graham DY. Contemporary Diagnosis and Management of *H pylori*-Associated Gastrointestinal Diseases, Second edition 2004; Handbook in Health Care Co, Newtown, Pennsylvania, USA, ISBN 1-931981-05-1
5. Hunt RH, Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori*. Basic Mechanisms to Clinical Cure, 2000; Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, ISBN 0-7923-8764-3

### 1.7. Léčba infekce *Helicobacter pylori*

Eradikační léčba musí být efektivní, bezpečná a co nejjednodušší pro pacienta. Je třeba počítat s možnými nežádoucími účinky. Lékař musí před nasazením léků věnovat pacientovi dostatek času, podat vysvětlení a informovat ho o předpokládaném užítku i možných komplikacích léčby. V literatuře je k terapii *H pylori* popsáno téměř tisíc různých eradikačních schémat. Doporučené jsou takové režimy, které podle provedených klinických studií dosahují alespoň 80% léčebné úspěšnosti.

Eradikační režimy první volby se skládají z inhibitoru protonové pumpy (omeprazol 2x20mg, pantoprazol 2x40mg, lansoprazol 2x30mg, rabeprazol 2x20mg, esomeprazol 2x40mg) a kombinace dvou antibiotik. Pokud není nemocný alergický na penicilinová antibiotika, je základem schématu amoxicilin, vzhledem k výjimečné resistenci *H pylori* na toto antibiotikum.

Jako eradikační léčba první řady byla na konferenci v Maastrichtu v roce 2000<sup>1-3</sup> určena trojkombinace: inhibitor protonové pumpy nebo ranitidin-vizmut-citrát v kombinaci se dvěma antibiotiky (klaritromycin 500mg + amoxicillin 1000mg nebo metronidazol 500mg nebo Ornidazol 500mg) po dobu jednoho týdne, ve dvou denních dávkách. Ekvivalentní náhradou klaritromycinu je azitromycin (500mg 1x denně) na 5 dní. Jako terapie druhé řady byla doporučena kombinace inhibitor protonové pumpy + koloidní vizmut + metronidazol + tetracyklin po dobu alespoň jednoho týdne. Při selhání trojkombinační terapie

je doporučována čtyřkombinační léčba, obsahující koloidní vizmut, inhibitor protonové pumpy, nitroimidazol a tetracyklin na 7-14 dní. V České republice ale tetracyklin není t.č. dostupný a pro doxycyclin nejsou potřebná data. Pro nemocné s opakovaným selhání eradikační léčby jsou vyhrazeny záchranné režimy s inhibitorem protonové pumpy, amoxycylinem a rifabutinem, levofloxacinem nebo furazolidinem.

Významná je otázka resistance *H pylori* na ATB<sup>4</sup>. U používaných antimikrobiálních látek se jedná o resistenci mikroba získanou na podkladě bodové mutace genů nebo za jiných genetických okolností. V případě resistance mikroba k metronidazolu se snižuje efektivita eradikace až o 50%, v případě resistance k makrolidům o více jak 50%. Resistance na amoxycillin, tetracyklin a furazolidin je vzácná. Rizikové faktory pro resistenci *H pylori* jsou ženské pohlaví, starší věk, předchozí používání antibiotik a neúspěšná eradikační terapie<sup>5</sup>. V pořadí již třetí konsensuální konference k léčbě infekce *H pylori*, která proběhla v březnu 2005 ve Florencii, doporučila nezařazovat do kombinací Clarithromycin při prevalenci resistance vyšší než 20% a neužívat Metronidazol, pokud resistance převýší 40%. Tato strategie může zvýšit úspěšnost prvoplánových eradikačních režimů a snížit nárůst sekundární polyresistance u *H pylori*. Další možností k navýšení efektivy eradikace je prodloužení doby podávání trojkombinace. Poslední metaanalýzy prokázaly, že 14-ti denní režimy jsou o 9-12% efektivnější než režimy 7-denní<sup>6</sup>.

Eradikační léčba má své limity. Problémem je compliance pacientů. Ani úspěšná eradikační léčba nepřináší vždy trvalý efekt. Jen asi třetina úspěšně eradikovaných pacientů nebude v budoucnu vyžadovat léky. Nejčastější příčinou selhání eradikační léčby je nedostatečná compliance pacienta, na druhém místě je resistance na antibiotika. Praktičtí lékaři by neměli provádět po selhání druhý eradikační pokus bez konzultace s gastroenterologem. Po prvním selhání je vhodné a při selhání druhého eradikačního pokusu je nezbytné odebrat biotické vzorky žaludeční sliznice ke kultivaci *H pylori* a ke stanovení citlivosti na antibiotika.

Víme, že ne všechny obtíže pacientů musí mít v praxi jedinou etiologii. Obava ze zvýšené resistance na ATB při masově zaváděné eradikaci je oprávněná. Je dobré, že praktičtí lékaři mají ve svém terapeutickém arzenálu po uvolnění PPI eradikaci infekce *H pylori*. Požadavek závěrů Maastrichtské konference na ověřování efektu eradikace i při dobré klinické odpovědi, např. u duodenálního vředu, staví ale praktické lékaře ve většině zemí mimo hru. Alespoň do doby, než se UBT nebo HpSA stane dostupný.

## Literatura

1. Malfertheiner, P. et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. Gut, 1997, roč. 41, s. 8-13
2. Malfertheiner, P. et al. Current concepts in the management of Helicobacter infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment. Pharmacol. Ther., 2002, roč. 16, s. 167-180
3. Drumm, B. et al. Helicobacter pylori infection in children: a consensus statement. Report of the European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori* on a Consensus Conference, Budapest, Hungary, September 1998. J. Pediatr. Gastroent. Nutr., 2000, roč. 30, s. 207-213
4. Houben MH, Van Der Beek D, Hensen EF, et al. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy-the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. Aliment Pharmacol Ther 1999;13(8): 1047-55
5. McMahon BJ, Hennessy TW, Bensler JM, et al. The relationship among previous antimicrobials use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections. Ann Intern Med 2003;139(6):463-9.
6. Calvet X, Garcia N. Lopez T, et al. A meta-analysis of short versus long therapy with proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxycillin for treating *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2000;14(5):603-9



## 1.8. Diagnostika a léčba infekce *Helicobacter pylori*.

**Komentář k závěrům druhé konference expertů v Maastrichtu :**

**Maastricht 2-2000 Consensus Report**

Bohumil Seifert<sup>1</sup>, Jan Bureš<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> – místopředseda Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP a zástupce ČR ve výboru ESPCG (European Society for Primary Care Gastroenterology)

<sup>2</sup> – předseda Pracovní skupiny pro studium *Helicobacter pylori* České gastroenterologické společnosti; 2. interní klinika, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

*Seifert B., Bureš J., Diagnostika a léčba infekce Helicobacter pylori. Komentář k závěrům druhé konference expertů v Maastrichtu: Maastricht 2-2000 Consensus Report, Praktický lékař83, 2003;č.2, s.72-74*

### **Maastricht 1996 a 2000**

Maastrichtský konsenzus z roku 1996 zásadním způsobem ovlivnil přístup k infekci *Helicobacter pylori* [1]. Přes dílčí námitky byl tento dokument akceptován převážnou většinou odborné veřejnosti. Svědčí o tom mimo jiné i odezva v odborném písemnictví (36 citačních ohlasů, bez autocitací kohokoliv z 63 členů autorského kolektivu, dle Science Citation Index, stav k 1.3.2002).

Ve dnech 21. – 22. září 2000 proběhla ve Vaalsu u Maastrichtu druhá konference expertů s úkolem inovovat původní doporučení a nalézt odpovědi na dosud nezodpovězené otázky. Avšak teprve nedávno byly závěry této druhé Maastrichtské konference publikovány in extenso v letošním druhém čísle časopisu *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* jako tzv. Maastricht 2-2000 Consensus Report [2].

Oba autoři tohoto sdělení se zúčastnili jako delegáti obou konferencí a mají tedy možnost určitého srovnání – v čem se obě konference lišily, v kterých bodech jsou nová doporučení problematická a proč jsou oficiální závěry publikovány a tak dlouhým časovým odstupem.

Druhé Maastrichtské konference se zúčastnilo 73 delegátů ze zemí Evropy, z USA, Kanady, Brazílie, Jihoafrické republiky, Japonska, Malajsie, Hong-Kongu a Austrálie. Pořadatelem byla opět Evropská skupina pro studium *Helicobacter pylori* (European *Helicobacter pylori* Study Group). Mezi účastníky byli přední světoví odborníci na helikobakterovou problematiku, mikrobiologové, gastroenterologové, praktičtí lékaři a jako pozorovatelé zástupci farmaceutických firem (AstraZeneca, Janssen-Cilag, Byk Gulden a Takeda Chemical Industries). Na rozdíl od prvního setkání, kde byl výběr praktických lékařů spíše nahodilý, respektovali tentokrát organizátoři autoritu Evropské společnosti pro gastroenterologii v primární péči (ESPCG) a pozvali její reprezentanty. Program byl rozdělen do tří částí: v prvním bloku byl rekapitulován současný stav znalostí *Helicobacterové* problematiky, druhou část programu tvořila jednání v pracovních skupinách. Celkem bylo projednáno 31 tématických okruhů. V třetí plenární části byly prezentovány závěry jednotlivých pracovních skupin, následovala všeobecná rozprava a hlasování k jednotlivým otázkám. Pokud k jednotlivé projednávané otázce hlasovalo „pro“ více než 70 % delegátů, byla formulace přijata, při 50 – 60 % „pro“ bylo stanovisko průkaznosti sníženo o jeden stupeň. Jednání však probíhala v časové tísní, nebyl vytvořen dostatečný prostor pro diskusi, která by modifikovala zpravodaji předem připravené návrhy textů. To vedlo k řadě nesouhlasných závěrů. K některým otázkám následovala diskuze a snaha o konsensuální formulace textu korespondenční cestou ještě řadu měsíců po ukončení

konference. To bylo i hlavní příčinou značného opoždění publikace výsledného materiálu. Redakci Zprávy o maastrichtském konsensu II koordinoval stejně jako před čtyřmi lety prof. Peter Malfertheiner z Magdeburgu.

### **Doporučení z Maastrichtské konference**

Doporučení druhé Maastrichtské konference byla rozdělena do tří skupin: 1. silně doporučena (strongly recommended), 2. vhodná (advisable), 3. nejistá (uncertain). Jednotlivá doporučení byla doplněna označením stupně vědecké průkaznosti (scientific evidence): 1 – kontrolované studie, 2 – kohortové studie nebo přesvědčivé nepřímé důkazy, 3 – kasuistiky, studie s metodickými nedostatky nebo nepřímé důkazy, 4 – „klinická zkušenost“, 5 – nedostatečné vědecké doklady.

Do skupiny „1“ („silně doporučeno“) byly zařazeny následující indikace k léčbě: **vředová choroba** (vědecká průkaznost: 1), **MALT-lymfom** (2), **atrofická gastritida** (2), **stavy po resekci žaludku pro karcinom** (3), **pokrevní příbuzní prvního řádu nemocných s rakovinou žaludku** (3), **na přání pacienta** (po zevrubné konzultaci s lékařem) (vědecká průkaznost: 4).

V druhé skupině („vhodné indikace k léčbě“) byla přijata následující stanoviska.

#### **Pro funkční dyspepsii:**

- Eradikace Helicobacter pylori je vhodnou alternativou léčby (vědecká průkaznost: 2).
- Tato eradikační léčba vede u části nemocných k dlouhodobému zlepšení subjektivních příznaků (vědecká průkaznost: 2).

#### **Pro refluxní chorobu jícnu:**

- Eradikace Helicobacter pylori nevede u většiny nemocných ke vzniku refluxní choroby jícnu (vědecká průkaznost: 3).
- Pre-existující refluxní chorobu jícnu eradikační protihelikobakterová léčba nezhoršuje (vědecká průkaznost: 3).

#### **Pro dlouhodobě užívaná nesteroidní antiflogistika:**

- Eradikace Helicobacter pylori před zahájením dlouhodobé léčby nesteroidními antiflogistiky snižuje riziko vzniku ulcerací (vědecká průkaznost: 2).
- Sama o sobě však eradikace není dostatečnou prevencí rekurujícího krvácení z vředu u rizikové skupiny osob léčených nesteroidními antiflogistiky (vědecká průkaznost: 2)
- Eradikace Helicobacter pylori neurychlí hojení peptických vředů u pacientů léčených antisekretorickými léky a pokračujícími v terapii nesteroidními antiflogistiky (vědecká průkaznost: 1)
- Helicobacter pylori a nesteroidní antiflogistika a aspirin jsou navzájem nezávislými rizikovými faktory pro vznik peptického vředu (vědecká průkaznost: 2)

**Pro terapii infekce Helicobacter pylori:** jako eradikační léčba první řady byla určena trojkombinace: inhibitor protonové pumpy nebo ranitidin-vismut-citrát v kombinaci se dvěma antibiotiky (klaritromycin + amoxicillin nebo metronidazol) po dobu jednoho týdne (ve dvou denních dávkách). Jako terapie druhé řady byla doporučena kombinace inhibitor protonové pumpy + koloidní vismut + metronidazol + tetracyklin po dobu alespoň jednoho týdne. Úspěšnost eradikace by měla být vždy ověřena. U osob s nekomplikovanou vředovou chorobou duodena není třeba, aby po eradikační léčbě následovala antisekretorická terapie. Eradikace Helicobacter pylori není (prozatím) všeobecně indikována u chorob mimo trávicí ústrojí.

**Pro diagnostiku infekce Helicobacter pylori** v primární péči byl doporučen dechový test s ureou značenou přirozeným izotopem uhlíku <sup>13</sup>C nebo stanovení antigenu ve stolici (HpSA). Pro ověření úspěšné eradikace je doporučen UBT nebo endoskopie (je-li její provedení klinicky indikováno). Není-li dechový test dostupný, je náhradní alternativou k ověření úspěšnosti eradikace stanovení antigenu Helicobacter pylori ve stolici.

Pro primární péči pro pacienty mladší 45 let s přetrvávající dyspepsií byl znovu doporučen princip „*test & treat*“ (pokud nemají alarmující příznaky, refluxní chorobu jícnu nebo neužívají nesteroidní antiflogistika), tedy testovat přítomnost infekce *Helicobacter pylori* a v případě pozitivity léčit eradikační protihelikobakterovou terapií bez dalšího bližšího vyšetření.

Nově byl uveden princip „*search & treat*“ doporučující aktivní vyhledávání nemocných s vředovou chorobou na dlouhodobé nebo intermitentní antisekretorické léčbě.

Přestože se u podstatné části nemocných s rakovinou žaludku na vzniku onemocnění podílí infekce *Helicobacter pylori*, jen u malé části nositelů infekce se rakovina žaludku vyvine. Není indikováno plošné vyšetřování helikobakterové infekce u velkých skupin osob a plošná populační „preventivní“ eradikační léčba.

Pro **pediatrickou problematiku** byl v plném rozsahu akceptován materiál, který připravila Evropská pediatrická společnost (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) na konferenci v Budapešti v roce 1998 [3]. Na přípravě tohoto materiálu se za Českou republiku podílela doc. Sedláčková z Prahy.

V materiálech první Maastrichtské konference měla důraznější doporučení i vyšší stupeň podpory ve vědecké průkaznosti. V závěrech druhé Maastrichtské konference tomu zdaleka tak není. V první skupině silně doporučených indikací je například přání pacienta, vědecká průkaznost pro toto doporučení je však nízká.

Významnějšími kontroverzními body první Maastrichtské konference byly v podstatě pouze funkční dyspepsie a koncept „*test & treat*“. V průběhu druhé Maastrichtské konference byla kromě těchto témat bouřlivá diskuse například také ke kontroverzní otázce atrofické gastritidy v průběhu dlouhodobé terapie inhibitory protonové pumpy nebo k nedořešeným otázkám transformace atrofické gastritidy směrem k neoplasmii.

Naproti tomu v otázce helikobakterové infekce a nesteroidních antiflogistik autoři nottinghamské a honk-kongské studie (které jsou všeobecně považované jako polárně protichůdné) překvapivě prohlásili, že jejich stanoviska jsou „velmi blízká“.

Ve snaze dosáhnout kompromisů přijatelných pro nadpoloviční většinu delegátů jsou některé formulace „šalamounské“, například „eradikace *Helicobacter pylori* nevede u většiny nemocných ke vzniku refluxní choroby jícnu“ (tato „většina“ není blíže specifikována) nebo „u funkční dyspepsie vede eradikační léčba u části pacientů k dlouhodobému zlepšení“. Tato „část pacientů“ představuje (pouze) asi 10 % nemocných.

## Výstupy pro praxi

Cílem jednání bylo stejně jako před čtyřmi lety hledání konsensu v přístupu k infekci *Helicobacter pylori*, který by byl využitelný v ordinacích praktických lékařů v celé Evropě. Přitom ale stejně jako v roce 1996 v pracovních skupinách dominovali specialisté. Praktičtí lékaři v průběhu konference a potom opakovaně v komentářích ke zprávě upozorňovali na to, že některá navrhovaná doporučení jsou v primární péči neprůchodná a nelze je proto z hlediska praktických lékařů akceptovat jako závazná doporučení.

Klíčové otázky postupu pro praktické lékaře jsou Koho testovat ? Jak testovat ? a Jak léčit ?

### Koho testovat?

Strategie „*test & treat*“ je doporučena pro pacienty s rekurentní dyspepsií bez alarmujících příznaků, bez NSA, mladších 45-ti let. Není ovšem ověřena studiemi náklady/zisk ve všech evropských zemích. I v rámci Evropy jsou rozdíly v epidemiologii *Helicobacter pylori*, prevalenci vředové choroby a rakoviny žaludku. V našich podmínkách je možno postup „*test & treat*“ připustit, ale vzhledem k ceně a dostupnosti endoskopie nebude postupem volby.

Strategie “*search & treat*” znamená aktivní vyhledávání a léčení pacientů s anamnezou peptického vředu, kteří jsou symptomatictí nebo vyžadují antisekretorickou terapii, dále pacientů před nebo na dlouhodobé léčbě PPI nebo na dlouhodobé léčbě nesteroidními antiflogistiky (NSA). V České republice se u prvních dvou skupin pacientů uplatňuje a bude uplatňovat sdílená péče mezi praktickými lékaři a gastroenterology.

V západní Evropě je na dlouhodobé léčbě PPI 3-6% pacientů z praxe. Lze předpokládat, že se k tomuto číslu také propracujeme, pravděpodobně rychleji po uvolnění PPI do široké praxe.

V praxi je obtížně splnitelný požadavek na vyšetření a eradikaci infekce *Helicobacter pylori* u pacientů dlouhodobě užívajících NSA. Průměrný počet pacientů na dlouhodobé léčbě NSA na jednu ordinaci je 50-100. Vyjdeme-li z předpokládané prevalence infekce Hp 50%, dostáváme se k ohromným číslům a nákladům, které by otráslly i bohatšími systémy zdravotní péče, než je ten náš.

Proto zástupci ESPCG důrazně připomínali, že pro doporučení k širokému využití v primární péči by měly být důkazy přísněji rozlišeny od konsenzuálních závěrů. Z hlediska implementace doporučení ve všeobecné praxi nemají některé závěry dostatečnou oporu ve vědeckých důkazech. Tak je tomu kromě výše uvedených indikací také s eradikací u pacientů s neulcerózní dyspepsií a v případě eradikace u příbuzných prvního stupně pacientů s rakovinou žaludku.

Kromě efektivity vynaložených nákladů je otázkou při eradikaci také spolupráce a zisk pro pacienta.

### **Jak testovat?**

Metodou volby jsou dechový test se značenou ureou (UBT) a test na stanovení antigenu ve stolici (HpSA). Oba tyto testy jsou pro většinu všeobecných praxí v Evropě obtížně dostupné nebo nedostupné. Navíc validita HpSA v ordinacích praktických lékařů nebyla dostatečně prokázána. Podobně nadějně výsledky byly při laboratorním testování rychlých serologických metod pro vyšetření protilátek přímo v ordinaci. Dnes jsou odmítány, vzhledem k tomu, že nebyla prokázána jejich validita při testování v praxích..

Serologie zůstává metodou druhé volby pro zjišťování infekce, nikoliv pro časné zhodnocení efektu eradikace.

### **Jak léčit?**

Doporučené léčebné režimy jsou uvedeny výše v textu.

Požadavek závěrů Maastrichtské konference na ověřování efektu eradikace i při dobré klinické odpovědi, např. u duodenálního vředu, staví praktické lékaře ve většině zemí mimo hru. Alespoň do doby, než se UBT nebo HpSA stane pro ně dostupný.

### **Závěr**

Přestože i první Maastrichtský konsensus (1996) měl sporná místa, byl přijat většinou odborné veřejnosti pozitivně v převážné části doporučení a stal se vedoucím dokumentem v této oblasti. Maastrichtský konsensus 2-2000 je přijímán s rozpaky, a to jak specialisty, tak praktickými lékaři. Význam a správnost tohoto doporučení pro praktické lékaře bude možno definitivně posoudit až s odstupem času (zřejmě až po mnoha letech), kdy bude (pokud ano) v praxi plně aplikovatelné.

Domníváme se, že z dnešního pohledu a se současnou znalostí problematiky je možno pro Českou republiku akceptovat jen některé dílčí body maastrichtských doporučení, nikoliv dokument jako celek.

## Literatura

1. Malferttheiner, P. et al. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. Gut, 1997, roč. 41, s. 8-13
2. Malferttheiner, P. et al. Current concepts in tile management of Helicobacter infection – The Maastricht 2-2000 Concensus Report. Aliment. Pharmacol. Ther., 2002, roč. 16, s. 167-180
3. Drumm, B. et al. Helicobacter pylori infection in children: a concensus statement. Report of the European Paediatric Task Force on Helicobacter pylori on a Concensus Conference, Budapest, Hungary, September 1998. J. Pediatr. Gastroent. Nutr., 2000, roč. 30, s. 207-213

## Adresa pro korespondenci:

MUDr. Bohumil Seifert, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, U Hranic 16/3221, 100 00 Praha 10, [seifert@terminal.cz](mailto:seifert@terminal.cz)

## 1.9. Infekce *Helicobacter pylori* a onemocnění žaludku a jícnu

Seifert B

Ústav všeobecného lékařství 1.LF UK v Praze

*Seifert B. Infekce Helicobacter pylori a onemocnění žaludku a jícnu, Interní medicína pro praxi, 2005*

### Úvod

Objev mikroba *Helicobacter pylori*, gramnegativní bakterie kolonizující žaludeční sliznici a zejména pak objasnění jeho role v etiologii peptického vředu ovlivnily významně klinickou praxi. Z nemoci, považované za chronickou a nevléčitelnou, se díky eradikaci infekce *Helicobacter pylori* stala choroba vyléčitelná. Mnoha pacientům na celém světě přinesla eradikační léčba již neočekávanou změnu kvality života. Snížil se počet komplikací peptické vředové choroby. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) byl klasifikován jako kancerogen 1.třídy a infekce *H. pylori* se stala otázkou veřejného zdraví. Paralelně s úspěchy v léčbě a prevenci peptického vředu nápadně poklesl výskyt rakoviny žaludku.

Výzkum infekce *H. pylori* posunul hranice našich znalostí, na druhé straně přinesl a přináší nové otázky a kontraverzní témata. Hledání shody ve výkladu vědeckých poznatků a doporučení pro praxi bylo námětem setkání odborníků v Maastrichtu v roce 1996 a v roce 2000<sup>1,2</sup>. Reflexe závěrů jednání byla již předmětem sdělení českých zástupců v tisku<sup>3,4</sup>

Maastrichtská jednání ovlivnila odbornou praxi, ale pro české praktické lékaře měla jen informativní charakter. Jiná je situace v roce 2004. Uvolnění léků ze skupiny inhibitorů protonové pumpy a vize brzkého zpřístupnění neinvazivní diagnostiky infekce *H. pylori* pro praktické lékaře je důvodem k aktualizaci hodnocení Maastrichtského konsenzu a k tvorbě nového doporučení přístupu k infekci *Helicobacter pylori* pro praktické lékaře.

### Epidemiologie infekce *H. pylori*

Ve světě proběhla celá řada národních populačních i klinicky cílených epidemiologických studií. Trend poklesu prevalence infekce *H. pylori* v zemích euroatlantické zóny je zřetelný. V zemích EU se zjištěná prevalence pohybuje od 15 – 50 % s tím, že vyšší čísla se týkají Itálie a Španělska, nižší Velké Británie, Holandska a Skandinávie. Data z východní Evropy ukazují na prevalenci okolo 60 %. V zemích dálného východu je prevalence infekce *H. pylori* 80 – 90 %.

V České republice byla koncem minulého století k dispozici dílčí epidemiologická data, z kterých byla odvozována prevalence infekce přes 60 %. V letech 2000 – 2001

proběhla pod vedením prof. Bureše z interní kliniky FN v Hradci Králové národní studie prevalence infekce *H pylori*. Soubor probandů byl vybrán randomizací seznamu registrovaných pacientů z 19 všeobecných a dětských praxí<sup>6</sup>. Jako diagnostická metoda byl zvolen dechový test s ureou, značenou izotopem uhlíku C<sup>13</sup>. Bylo zařazeno 2509 osob. Byla zjištěna **celková prevalence 41.7 %**. Tedy nižší, než bylo předpokládáno a než dokládají výsledky studií v ostatních postkomunistických evropských zemích. Nebyl také nalezen předpokládaný kohortový fenomén, asociovaný s infekcí *H pylori*.

### **Závěry Maastrichtského jednání a jejich dopad na primární péči**

Maastrichtský konsenzus z roku 1996 se stal významným a citovaným dokumentem, který ovlivnil tvorbu celé řady národních doporučení. Jednání v roce 2000 přineslo více kontraverzních závěrů, a to jak z hlediska specialistů, tak praktických lékařů.

Doporučení druhé Maastrichtské konference byla rozdělena do tří skupin: 1. silně doporučena (strongly recommended), 2. vhodná (advisable), 3. nejistá (uncertain). Jednotlivá doporučení byla doplněna označením stupně vědecké průkaznosti (scientific evidence): 1 – kontrolované studie, 2 – kohortové studie nebo přesvědčivé nepřímé důkazy, 3 – kasuistiky, studie s metodickými nedostatky nebo nepřímé důkazy, 4 – „klinická zkušenost“, 5 – nedostatečné vědecké doklady.

Pro praktické lékaře jsou klíčové následující otázky.

### **Koho testovat ?**

Platí zásada, že testování na infekci *H. pylori* je indikované u těch pacientů, u kterých je v případě positivity indikovaná eradikační léčba.

Strategie *test & treat* je doporučena pro nevyšetřené pacienty s rekurentní dyspepsií bez alarmujících příznaků, bez užívání nesteroidních antirevmatik (NSA), mladších 45-ti let. Znamená eradikační léčbu pacientů na základě neinvazivního stanovení positivity *H pylori*. Pokud u pacienta i po eradikaci přetrvávají obtíže, je indikován k endoskopii.

Strategie *search & treat* znamená aktivní vyhledávání a léčení *H pylori* pozitivních pacientů s anamnézou peptického vředu, kteří jsou symptomatictí nebo vyžadují antisekretorickou terapii, dále pacientů před nebo na dlouhodobé léčbě inhibitory protonové pumpy (PPI) nebo na dlouhodobé léčbě nesteroidními antiflogistiky (NSA).

Testování a léčba pacientů s funkční dyspepsií je sporné a je pouze alternativním postupem. Stejně jako nejsou důkazy pro testování a léčbu u příbuzných prvního stupně pacientů s rakovinou žaludku.

### **Jak testovat ?**

Metodou volby jsou dechový test se značenou ureou (UBT) a test na stanovení antigenu ve stolici (HpSA). V současné době jsou oba tyto testy pro většinu praxí v Evropě obtížně dostupné nebo nedostupné. Serologie zůstává metodou druhé volby pro zjišťování infekce, nikoliv pro časné zhodnocení efektu eradikace. Serologie není doporučena jako metoda, na základě které lze rozhodnout o eradikaci.

Zkušenosti skupiny praktických lékařů, kteří se podíleli na epidemiologické studii infekce *H pylori* v České republice, dokládají, že provádění UBT v každodenní praxi je možné a pro pacienty dobře akceptovatelné. Pacient se musí dostavit nalačno. Odběr vzorku se skládá z prostého vydechnutí přes brčko do zkumavky obrácené dnem vzhůru, a to před a po požití tekutiny (džusu), osahujícího testovací látku, v intervalu desítek minut. Většině pacientů je možné vyšetření svěřit i k provedení doma. Zkumavky se zasílají na specializované pracoviště k vyhodnocení poštou. V současné době jsou k dispozici analyzátoři na klinikách v Hradci Králové, Brně i v Praze. Cena testu je přibližně 900,- Kč.

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP očekává rozhodnutí brzké uvolnění indikace testu pro praktické lékaře.

### Jak léčit ?

Pro eradikační léčbu byla určena nejvhodnější **trojkombinace**: inhibitor protonové pumpy (např. **omeprazol 2x20mg**) nebo ranitidin-vizmut-citrát (u nás aktuálně nedostupný) v kombinaci se dvěma antibiotiky: **klaritromycin 2x250 nebo 500mg + amoxicilin 2x1g. po dobu jednoho týdne.** Jako terapie druhé volby byla doporučena kombinace inhibitor protonové pumpy + amoxicilin (2x1g) + metronidazol (2x400mg) nebo ornidazol (2x500mg), případně jako alternativní 2. ATB do kombinace azithromycin 2x500mg.

Maastrichtský konsensus vyžaduje ověřování efektu eradikace i při dobré klinické odpovědi, a to i u duodenálního vředu. V úvahu přicházejí neinvazivní globální testy (UBT, HpSA) nebo metody přímé, vyžadující endoskopii.

### Přístup k infekci *H. pylori* v různých klinických situacích

#### Asymptomatický pacient

Neexistují důkazy o tom, že by eradikace snížila riziko rakoviny žaludku. Preventivní testování a eradikace infekce *H. pylori* tedy nemá opodstatnění a není doporučena. Maastrichtský konsensus doporučuje testování pokrevních příbuzných prvního řádu nemocných s rakovinou žaludku (síla doporučení 1), ale s vědomím nízké úrovně vědecké průkaznosti (3).

Spíše etickou otázkou je testování na přání pacienta (síla doporučení 1, vědecká průkaznost 4). V epidemiologické studii jsme narazili na celou řadu pacientů, kteří naléhali na řešení zjištění positivity infekce *H. pylori*. Do jisté míry utrpěli iatrogenní psychickou újmu. Naše zkušenost potvrzuje zásadu, že v praxi netestujeme pacienty, aniž bychom je v případě positivity chtěli eradikovat.

Praktičtí lékaři budou do budoucna daleko častěji než specialisté vystavováni otázkám kolem testování asymptomatických nebo mírně symptomatických pacientů. Bude potřeba jasný konsensus, o který se budou moci opřít.

#### Nevyšetřený pacient s dyspepsií

Přicházejí v úvahu tři varianty postupu :

- empirický postup na podkladě symptomů
- včasná endoskopie
- *Helicobacter pylori* orientovaná strategie (test and treat)

V české praxi je nejčastěji volen empirický postup nebo včasná endoskopie. Kriteériem je zhodnocení individuálního případu.

Strategie *test & treat* je vázána na znalost epidemiologie infekce *H. pylori*, vředové choroby a nádoru žaludku v populaci, dostupnost validního neinvazivního testu a léků, které obsahují eradikační režimy. Postup je účinný a bezpečný při přiměřené prevalenci infekce *H. pylori* v populaci (30-70%), vyšší prevalenci vředové choroby (5-10%) a nízké prevalenci rakoviny žaludku. V ČR je znatelný, ale dosud nedokumentovaný pokles prevalence *H. pylori* + vředové choroby, pravděpodobně hluboko pod 10 %, ostatní parametry byly již zmíněny a vyhovují. Postup *test & treat* bude otevřený po zpřístupnění UBT, ale vzhledem k ceně a dostupnosti endoskopie nebude ani v budoucnu postupem volby. Může se uplatnit jako alternativa u pacientů, kteří odmítají endoskopii. Je otázka, zda-li u nevyšetřených pacientů, u kterých je v pozadí obtíží peptická léze, není strategie *test & treat* výhodnějším postupem, než empirické podání PPI, které může normalizovat nález v žaludku. Pacient s peptickým

vředem, ale s normálním aktuálním nálezem při endoskopii pak není léčen adekvátně, tedy eradikací.

U alternativní strategie *test & scope*, která prostřednictvím neinvasivního testu vybírá pacienty pro endoskopii, nebyla prokázána efektivita ve studiích cost/benefit<sup>5</sup>.

### **Pacient s peptickým vředem**

Endoskopický nález peptického vředu a zjištění přítomnosti infekce *Helicobacter pylori* je jednoznačnou indikací k eradikační terapii (síla doporučení 1, vědecká průkaznost 1). Eradikace infekce *H. pylori* je v tomto případě kauzální léčbou. Vzhledem k tomu, že přibývá Hp negativních vředů, je v současné době racionální požadavek prokazování infekce před eradikací a tento požadavek byl i formulován v maastrichtském dokumentu z roku 2000. Eradikační terapii navrhuje gastroenterolog, často ji realizuje praktický lékař. Volba léčebného schematu vychází z výše popsanych doporučení a při dobré compliance pacienta by měla znamenat s 80-90% pravděpodobností úspěšnou eradikaci a předpoklad úplného vymizení obtíží bez nutnosti antisekrecční léčby. Eradikační léčba má také své limity. Problémem je compliance pacientů. Praxe ukazuje, že dvě třetiny pacientů si i po úspěšné eradikaci pro léky postupem času přijdou. Víme, že ne všechny obtíže pacientů musí mít jedinou etiologii. U pacienta s žaludečním vředem stále platí pravidlo nutnosti endoskopických kontrol, a to i přesto, že riziko malignizace vředu nebo původně nerozpoznaného karcinomu v populaci klesá.

Aktivní vyhledávání a léčení pacientů s anamnézou peptického vředu, kteří jsou symptomatictí nebo vyžadují antisekretorickou terapii je součástí strategie *search & treat*. Pro praxi vyplývá, že praktičtí lékaři by u všech těchto pacientů měli znát aktuální status infekce *H. pylori*. Nebylo by etické ani smysluplné všechny tyto pacienty podrobit invazivnímu vyšetření jen kvůli stanovení *H. pylori*. Proto je tak naléhavá potřeba dostupnosti UBT pro praktické lékaře, která umožní léčit pacienty *lege artis*, tedy v případě positivity *H. pylori* eradikovat.

Reinfekce *H. pylori* je vzácná. V praxi bude lékař často zvažovat, zda znovu testovat symptomatického pacienta, který byl např. před deseti lety eradikován, pokud nezvolí endoskopii.

Obava ze zvýšené resistance na ATB při masově zaváděné eradikaci je nejspíše oprávněná. Na druhou stranu se autor domnívá, že se nemusíme obávat nadměrné indikace eradikačních schemat, a to především z důvodů působení regulačních nástrojů.

### **Pacient s funkční dyspepsií**

Podle Maastrichtu 2000 je v případě positivity eradikace *H. pylori* je možnou alternativou léčby (síla doporučení 2, vědecká průkaznost: 2). Eradikační léčba vede u části nemocných (10 %) k dlouhodobému zlepšení subjektivních příznaků (vědecká průkaznost: 2). Lze očekávat, že praktičtí lékaři se budou chovat stejně, jako se léta chovají jejich odborní kolegové, gastroenterologové. V případě neuspokojivého efektu symptomatické léčby funkční dyspepsie v některých případech sáhnou k eradikaci.

### **Pacient s refluxní chorobou jícnu**

Vztah gastroezofageálního refluxu k infekci *Helicobacter pylori* je předmětem zájmu odborníků. V Maastrichtu na konferenci v roce 2000 bylo uzavřeno, že eradikace Hp nevede u většiny nemocných ke vzniku refluxní choroby, ani preexistující refluxní choroba jícnu není eradikační léčbou zhoršována. Obě tato tvrzení mají sílu doporučení 2 a byla ohodnocena vědeckou průkazností 3.

U té skupiny pacientů, kteří pro kontrolu symptomů vyžadují dlouhodobé podávání inhibitorů protonové pumpy, je doporučena strategie *search and treat*, tedy eradikace



u *H. pylori* pozitivních pacientů. Vzhledem k tomu, že pacienta s obvyklými příznaky refluxu bez alarmujících známek není důvod endoskopovat, jedná se opět o indikaci neinvazivního testu.

Je diskutována otázka vzniku atrofické gastritidy v průběhu dlouhodobé terapie inhibitory protonové pumpy a možnost transformace atrofické gastritidy směrem k neoplasii. Vzhledem k těmto nejasnostem autor navrhuje, aby rozhodnutí o eradikační léčbě u pacienta, jehož stav vyžaduje pro refluxní obtíže dlouhodobou terapii inhibitory protonové pumpy, konzultoval praktický lékař se svým specialistou.

### **Pacient v riziku gastropatie z nesteroidních antirevmatik (NSAR)**

Maastrichtský konsensus z roku 2000 se speciálně vyjadřuje k problematice rizik gastrointestinálních komplikací léčby NSAR. Následující tvrzení mají sílu doporučení 2. *Helicobacter pylori* a nesteroidní antiflogistika a aspirin jsou považovány za navzájem nezávislé rizikové faktory pro vznik peptického vředu (vědecká průkaznost 2). Před zahájením dlouhodobé léčby NSAR je doporučeno testovat a v případě positivity eradikovat infekci *H. pylori*, za účelem snížení rizika vzniku ulcerací (vědecká průkaznost: 2). Vzhledem k tomu, že jsou to nejčastěji praktičtí lékaři, kteří organizují dlouhodobou léčbu NSAR, jedná se o další indikaci neinvazivního testu na stanovení *H. pylori*. Vzhledem k prevalenci pacientů dlouhodobě užívajících NSAR (okolo 100 na jednoho PL) je obtížné splnitelný požadavek na vyšetření a eradikaci infekce *Helicobacter pylori* u všech pacientů. Vyjdeme-li ze zjištěné prevalence infekce Hp 41 %, dostáváme se k ohromným číslům a nákladům. Bude třeba hledat spolu s odborníky konsensus v této oblasti.

Sama o sobě však eradikace není dostatečnou prevencí rekurujícího krvácení z vředu u rizikové skupiny osob léčených nesteroidními antiflogistiky (vědecká průkaznost: 2) Eradikace *Helicobacter pylori* také neurychlí hojení peptických vředů u pacientů léčených antisekretorickými léky a pokračujícími v terapii nesteroidními antiflogistiky (vědecká průkaznost: 1)

### **Závěr**

Problematika infekce *H. pylori* se promítá do celé řady klinických situací z oblasti gastroenterologie, které řeší praktický lékař. Přestože existuje Maastrichtský dokument, bude třeba hledat spolu s odborníky domácí konsensus, respektující naše epidemiologická data, naši organizaci péče o nemocné a také naši interpretaci vědeckých podkladů.

### **Literatura**

1. Malfertheiner, P. et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. Gut, 1997, roč. 41, s. 8-13
2. Malfertheiner, P. et al. Current concepts in tile management of *Helicobacter* infection – The Maastricht 2-2000 Concensus Report. Aliment. Pharmacol. Ther., 2002, roč. 16, s. 167-180
3. Bureš J, Seifert B. Diagnostika a léčba infekce *Helicobacter pylori*. Co nového přinesly závěry konference expertů v Maastrichtu – Maastricht 2-2000 Consensus Report, Česká a slovenská gastroenterologie
4. Seifert B, Bureš J, Diagnostika a léčba infekce *Helicobacter pylori*, Komentář k závěrům druhé konference expertů v Maastrichtu : Maastricht 2-2000 Consensus Report, Praktický lékař
5. Rubin G. et al. The Management of *Helicobacter pylori* infection in primary care, Family Practice, vol. 17, suppl.2,2000.
6. Kopáčková et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in non-selected general population in Czech Republic. No birth-cohort phenomenon found in multicentre prospective study, Soubor abstrakt UEGW Ženeva 2002



## 2. DYSPEPSIE

### 2.1. Definice dyspepsie horního typu

Snaha o sjednocení odborného názvosloví na mezinárodní úrovni vede často ke zjednodušení pojmů a potlačení významu národně specifických způsobů, jakými pacienti prezentují své obtíže. Tak je to s pojmem dyspepsie, který u nás není zdomácnělý, není pacienty používán a ani praktickými lékaři vnímán stejně, jako je tomu např. u kolegů z anglosaských zemí. Nezbyvá, než se této situaci i v českém odborném písemnictví přizpůsobit. Naši pacienti hovoří o poruchách trávení, plnosti nebo bolesti žaludku, žaludeční nervóze, nadýmání nebo nafouknutí, pálení žáhy, pocitu na zvracení, nechutenství, ale nikdy nezmíní slovo dyspepsie.

Řecké termíny *dys* a *peptein* jsou základem slova *dyspepsie*, které pak v překladu znamená „porucha trávení“. Chápání dyspepsie není omezeno na biochemický proces, ale naopak zahrnuje celý komplex symptomů, které souvisí s procesem trávení. Dyspepsii lze stručně charakterizovat jako souhrn obtíží, které nemocný lokalizuje do oblasti trávicího ústrojí. Podle převahy lokalizace do horní nebo dolní části, lze dyspepsii rozdělit na dyspepsii horní a dyspepsii dolní. V praxi je toto odlišení často méně vyhraněné a ani pečlivá anamnéza nemusí přinést jednoznačnou informaci. Dyspepsii dále v textu je míněna dyspepsie horního typu.

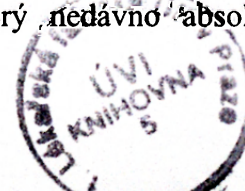
Dyspepsie horního typu je definována jako stálá nebo opakující se bolest nebo nepohoda pociťovaná v epigastriu, zpravidla vázaná na příjem potravy. Může se projevat dalšími obtížemi se vztahem k horní části trávicí trubice, jako je pocit předčasné sytosti, pocit plnosti po jídle, nevolnost, zvracení, nechutenství, říhání, nadýmání<sup>1</sup>. Tento soubor příznaků odpovídá popisu žaludeční dyspepsie v domácí odborné literatuře<sup>2</sup>. Definice funkční dyspepsie má bezmála 40-ti letou historii s opakovanými návrhy některých autorů (Talley 1985, 1988, 1999). Definice se liší zdůrazněním relace k příjmu potravy, zahrnutím refluxních obtíží a zdůrazněním absence organických příčin v pozadí. Talley v roce 1999 navrhl jednoduchou definici: Dyspepsie je bolest nebo diskomfort (nepohoda) lokalizovaná do nadbřišku<sup>3</sup>.

### Literatura

1. Seifert B, Dyspepsie horního typu ve všeobecné praxi. Standard léčebného plánu. V Bourek A, Seifert B, Suchý J. Programy kvality ve zdravotnictví, Provoz zdravotnických zařízení, Praktická příručka pro soukromou lékařskou praxi a zdravotnická zařízení, Verlag Dashofer, 2000
2. Mařatka Z. Funkční trávicí obtíže (407-434), v Mařatka Z. et al. Gastroenterologie. Praha. Karolinum, 1999
3. Talley NJ, Stranghellini V, Heading RC et al Functional gastroduodenal disorders. Gut 1999, 45(Suppl 2): II37-II42

### 2.2. Klasifikace dyspepsie horního typu

Ve všeobecné praxi platí, že ne všechny stížnosti pacientů jsou symptomy a zdaleka ne všechny symptomy jsou způsobeny organickou příčinou. Pro praktického lékaře je rozhodující klasifikace závažnosti stavu, podle které se rozhoduje o dalším postupu, tj. o odeslání ke specialistovi a jeho urgenci nebo o jiném řešení. Při rozhodování hraje roli věk pacienta, předchorobí, charakter příznaků (alarmující známky) a odpověď na zavedenou léčbu. Jinak bude praktický lékař přistupovat k pacientovi, který nedávno absolvoval



endoskopii případně další vyšetření, relevantní obtížím s negativním nálezem, a jinak k pacientovi dosud specialistou nevyšetřenému<sup>1</sup>.

1. *Dyspepsie dosud nevyšetřená*

u pacienta nad 45 let a/nebo provázená alarmujícími příznaky  
u pacienta do 45 let věku, bez alarmujících příznaků

2. *Dyspepsie vyšetřená* (endoskopicky, příp. dalšími relevantními metodami)

- **Dyspepsie druhotná**, kdy jsou obtíže vyvolány celkovým onemocněním mimo trávicí trubici, např. nastupující virózou, zápalom plic, srdečním, nádorovým onemocněním, podáním farmak, atd.
- **Dyspepsie organická**, při níž jsou obtíže způsobeny organickým onemocněním, např. žaludečním nebo duodenálním vředem, nemocemi jícnu, rakovinou žaludku. Dyspepsie jako důsledek užívání léků, zejména nesteroidních antirevmatik
- **Dyspepsie funkční**, o které hovoříme, jestliže obtíže trvají déle než měsíc (více než 12 týdnů, které nemusí být souvislé v posledním roce<sup>3</sup>) a nejsou přítomny klinické, biochemické, endoskopické či jiné známky organického onemocnění, které by byly v souvislosti s uvedenými symptomy

Hledání optimální klasifikace funkční dyspepsie je předmětem celé řady rozprav a odborných jednání. V České republice má silnou pozici klasifikace funkčních gastrointestinálních potíží podle prof. Mařatky<sup>2</sup>, která je českým specialistům bližší než Římská kritéria<sup>3</sup>.

Klasifikace podle Mařatky rozděluje horní funkční dyspepsii na (v závorce uvedeny odpovídající jednotky klasifikace římské):

1. dráždivý žaludek (*ulcer-like dyspepsia*)
2. chabý žaludek (*dismotility-like dyspepsia*)
3. atypické tvary (*non-specific dyspepsia*)

V zahraniční literatuře je někdy zahrnuta do klasifikaci dyspepsie se symptomy refluxní choroby (*reflux-like dyspepsia*). Jedná se o klinicky jasněji vymezenou jednotkou s typickými hlavními příznaky: pálením žáhy a kyselou regurgitací žaludečního obsahu do jícnu, která odpovídá endoskopicky negativnímu gastroezofageálnímu refluxu.

Mařatka rozlišuje symptomy dyspepsie jako poruchy trávení, tj. nelokalizované abnormální pocity před, během jídla nebo po jídle (nechutenství, nausea, předčasná sytost, pocit plnosti, pomalé trávení) od bolesti, která je samostatným příznakem.

Pro praktické lékaře má klasifikace jen malý význam, i když svou filosofií jsou naši praxi bližší kritéria Mařatkova, která nejsou přísně orgánově omezena, ale rozlišují pravděpodobné mechanismy obtíží; více neuropsychopatické, jejichž vztah k trávicím orgánům je jen zdánlivý a které vyžadují psychologicko-psychiatrický přístup a skutečně trávicí poruchy („orgánové neurozy“)<sup>4</sup>. U pacientů s druhým mechanismem v pozadí dyspepsie jsou obvykle v praxi úspěšnější obvyklé empirické postupy, navazující na vyšetření k ujištění pacienta o benigním charakteru obtíží.

Studie z praxí ukazují, že u nevyšetřené dyspepsie lze jen obtížně na základě příznaků rozlišit mezi vředovou chorobou a funkční dyspepsií. Rozdělování pacientů s dyspepsií do podskupin podle vedoucích příznaků není bezpečným klíčem k empirické léčbě dyspepsie<sup>5,6</sup>. Skupina nemocných, u kterých dominuje retrosternální pálení a kyselá regurgitace nad ostatními dyspeptickými příznaky, tedy symptomy refluxní choroby (*reflux-like*), je jasněji klinicky vymezena. Ale i v této skupině mívá 10% pacientů peptický vřed.

Pro praktické lékaře je užitečnější koncept „alarmujících příznaků“, je-li užíván ve správném klinickém kontextu, zahrnujícím zhodnocení epidemiologie chorob a znalosti pacienta. Přítomnost alarmujících příznaků je popisována u 5-10% pacientů s dyspepsií (viz.

tab. č. 1). Tito pacienti jsou indikováni podle stupně naléhavosti k odeslání do specializované péče ambulantní nebo ústavní.

**Tabulka č. 1 Alarmující příznaky provázející dyspepsii**

- nevysvětlitelný úbytek hmotnosti
- přetrvávající nausea, opakované zvracení nejasného původu
- hemateméza
- meléna
- neobjasněná hypochromní anemie
- dysfagie
- resistence v epigastriu
- silná bolest v epigastriu
- náhle vzniklá dyspepsie u pacienta nad 45 let
- obtíže u pacienta po operaci žaludku nebo s anamnézou žaludečního vředu

Podle průběhu dělíme dyspepsii na **akutní** (většinou infekčního nebo alimentárního původu) a **chronickou** (dlouhodobé, déle jak 2-3 měsíce trvající, intermitentní obtíže případně se sezónním průběhem, podmíněnost organická nebo funkční).

### Literatura

1. Seifert B, Dyspepsie horního typu ve všeobecné praxi. Standard léčebného plánu. V Bourek A, Seifert B, Suchý J. Programy kvality ve zdravotnictví, Provoz zdravotnických zařízení, Praktická příručka pro soukromou lékařskou praxi a zdravotnická zařízení, Verlag Dashofer, 2000
2. Mařatka Z. Funkční trávicí obtíže (407-434), v Mařatka Z. et al. Gastroenterologie. Praha. Karolinum, 1999
3. Drossmann DA, Corraziari, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE and the Rome II Multinational Working Teams. The Functional Gastrointestinal Disorders. 2nd Ed, McLean: Degnon Associates, 2000
4. Mařatka Z. Functional gastrointestinal disorders – 50 years' experience in comparison with the Rome criteria, Folia Gastroenterologica and Hepatologica, 2005;1, vol.3, 10-16
5. Jones RH et al. Dyspepsia in England and Scotland. Gut:1990;31(4):401-405
6. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ<sup>3rd</sup>. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. Gastroenterology. 1992;102(4 Pt 1): 1259-68

### 2.3. Diagnostika funkčních obtíží trávicího systému

Honzák R.<sup>1,2</sup>, Seifert B.<sup>1</sup>

1 Ústav všeobecného lékařství, 1.LF UK, Praha

2 Psychiatrická katedra IPVZ Praha

*Honzák R., Seifert B. Diagnostika funkčních obtíží trávicího systému. Prakt.Lék., 2005;85, č.4,s.223-227.*

### Souhrn

Autoři seznamují české čtenáře s diagnostickými kritérii gastrointestinálních funkčních poruch, která jsou známá jako Římská kritéria z roku 2000. Porovnávají je s dosud používanými diagnostickými postupy vypracovanými nestorem české gastroenterologie profesorem Mařatkou.

**Klíčová slova:** funkční gastrointestinální poruchy – diagnostika –mnohonárodní konsensus – psychosomatické aspekty.

### **Summary**

*Honzák R., Seifert B.:Diagnosis of functional gastrointestinal disorders*

The authors familiarise Czech readers with the functional gastrointestinal disorders which are known as Rome two (A.D.2000). They compare these criteria with the Czech diagnostic system elaborated by the nestor of Czech gastroenterology professor Mařatka, and which is still in use.

**Key words:** functional gastrointestinal disorders – medically unexplained symptoms – diagnosis – multinational consensus – psysomatic aspects

Trávící systém je – vedle systému kardiovaskulárního – nejčastěji postihován funkčními poruchami. Zatímco praktický lékař se v ordinaci setkává nejméně se čtvrtinou nemocných trpících nejrůznějšími funkčními obtížemi, tvoří zastoupení těchto pacientů v ordinacích gastroenterologů téměř polovinu jejich klientely. Franz Alexander před více než půlstoletím napsal, že břicho je nejzvučnější rezonanční deska emocí.

Ať chceme nebo ne, každý pacient s funkčními gastroenterologickými příznaky je „jedinečný případ“ a následující text slouží jen jako orientační a velmi obecné vodítko. Přestože jde o (v této chvíli hypotetického) jednoho pacienta s uvedenými obtížemi, bude posuzován jinak podle seznamu duševních poruch MKN 10, poněkud jinak podle gastroenterologického seznamu téhož manuálu, pod poněkud jiným zorným úhlem ho uvidí čtenář a zastánce Římských kriterií<sup>1</sup> a také poněkud odlišný názor na něj bude mít nestor naší gastroenterologie, profesor Mařatka<sup>2</sup>. K poslednímu z nich se dodnes přiklání velká část starších českých gastroenterologů.

Mařatka na rozdíl od zastánců názoru, že u funkčních poruch existují minuciózní organické změny, jednoznačně prohlašuje, že při pokusech o etiopatogenetické vysvětlení se přesvědčivě nikdy neprokázaly takové příčiny, jakými jsou zánět sliznice, visceroptóza, poruchy sekrece, potravinová nesnášenlivost, poruchy regulačních mechanismů (peptidy), že tedy při prokázané funkční poruše je zbytečné až pro nemocné škodlivé vyhovět jejich naléhání na vyšetřování těchto parametrů. Tento názor potvrzuje také celá řada kontrolovaných klinických studií.

Naopak za předpokládané příčiny je možno považovat konstituci, osobnostní charakteristiky, psychosociální podněty, špatnou životosprávu a přestálá onemocnění GIT. Asi u poloviny pacientů, kteří si stěžují na trávící obtíže, předpokládá, že se jedná o obtíže funkční.

Navzdory rozdílnostem názorů na etiopatogenezi funkčních obtíží, je zde shoda, pokud jde o jejich klasifikaci. Klinicky se rozlišují dva základní syndromy.

### **Horní dyspeptický syndrom**

Soubor obtíží a příznaků související s příjmem potravy a s časnými fázemi trávení. Patří sem nechutenství, předčasná sytost, pocit plnosti a tlaku po jídle, nemožné nebo neuspokojivé odříhnutí vzduchu po jídle, pomalé trávení. Často jsou přítomny i přesněji definované symptomy jako pálení žáhy (gastro-ezofageální reflux), regurgitace, nauzea, zvracení.

### **Dolní dyspeptický syndrom (dříve „střevní dyspepsie“)**

Soubor obtíží a příznaků související s pozdními fázemi trávení. Patří sem plynatost (meteorismus, flatulence), pocity plnosti, tlaku či napětí v břiše, borborygmy (kručení,

přelévání), bolesti spíše v dolní části břicha, poruchy defekace a stolice (zácpa, průjem, stolice nepravidelná, naléhavá, střevní koliky).

Spojení centrálního nervového systému s GIT neprobíhá jen prostřednictvím vegetativního nervstva, ale též humorální regulací pomocí regulačních peptidů. Podle toho, jedná-li se o poruchy týkající se regulací vyšších (psychické) či nižších (neurohumorální), navrhuje Mařatka následující klasifikaci. – tabulka č. 2

**Tabulka č. 2**

<b>Funkční (neorganické) poruchy v gastroenterologii</b>		
<b>Poruchy</b>	<b>Psychofunkční a psychoneurotické</b>	<b>Funkční, „orgánové neurózy“</b>
Ústa	stomatodynie, glosodynie, hořkost	funkční xerostomie záchvatovité slinění
Jícen	globus hystericus	spasmus jícnu a kardié
Žaludek, dvanáctník	aerofagie, psychogenní zvracení	funkční gastropatie a) dráždivý žaludek pseudoulcerózní syndrom b) chabý žaludek
Tenké a tlusté střevo	situační průjem domnělá zácpa předstíraný průjem „plynatost“ neplynové vzdušnění pseudoapendicitida	<b>funkční střevní poruchy:</b> kvasná enteropatie funkční kolopatie: a) dráždivý tračník b) spastická zácpa c) funkční průjem
Konečník	situační nucení na stolici	prostá zácpa (dyschézie) dráždivý konečník
Systémové a jiné poruchy	psychogenní visceralgie a cenestezie karcinofobie, hypochondrie bludy, fobie, obsese mentální anorexie a bulimie	solární syndrom neurodigestivní astenie

Přidržíme-li se MKN-10 – duševní poruchy a poruchy chování, najdeme pod diagnózou F 45.3 (somatomorfní vegetativní dysfunkce) podkapitolky F 45.31: Horní gastrointestinální trakt zahrnující žaludeční neurózu, psychogenní aerofagii, škytavku, dyspepsii a pylorospasmus a dále F 45.32: Dolní gastrointestinální trakt zahrnující psychogenní plynatost, syndrom dráždivého tračníku, psychogenní průjem a syndrom plynatosti. Při porovnání obou pohledů musíme uznat, že Mařatka, je daleko pečlivější, než platný psychiatrický klasifikační systém. Asi toho o funkčních poruchách GIT ví více, než autoři zmíněného manuálu.

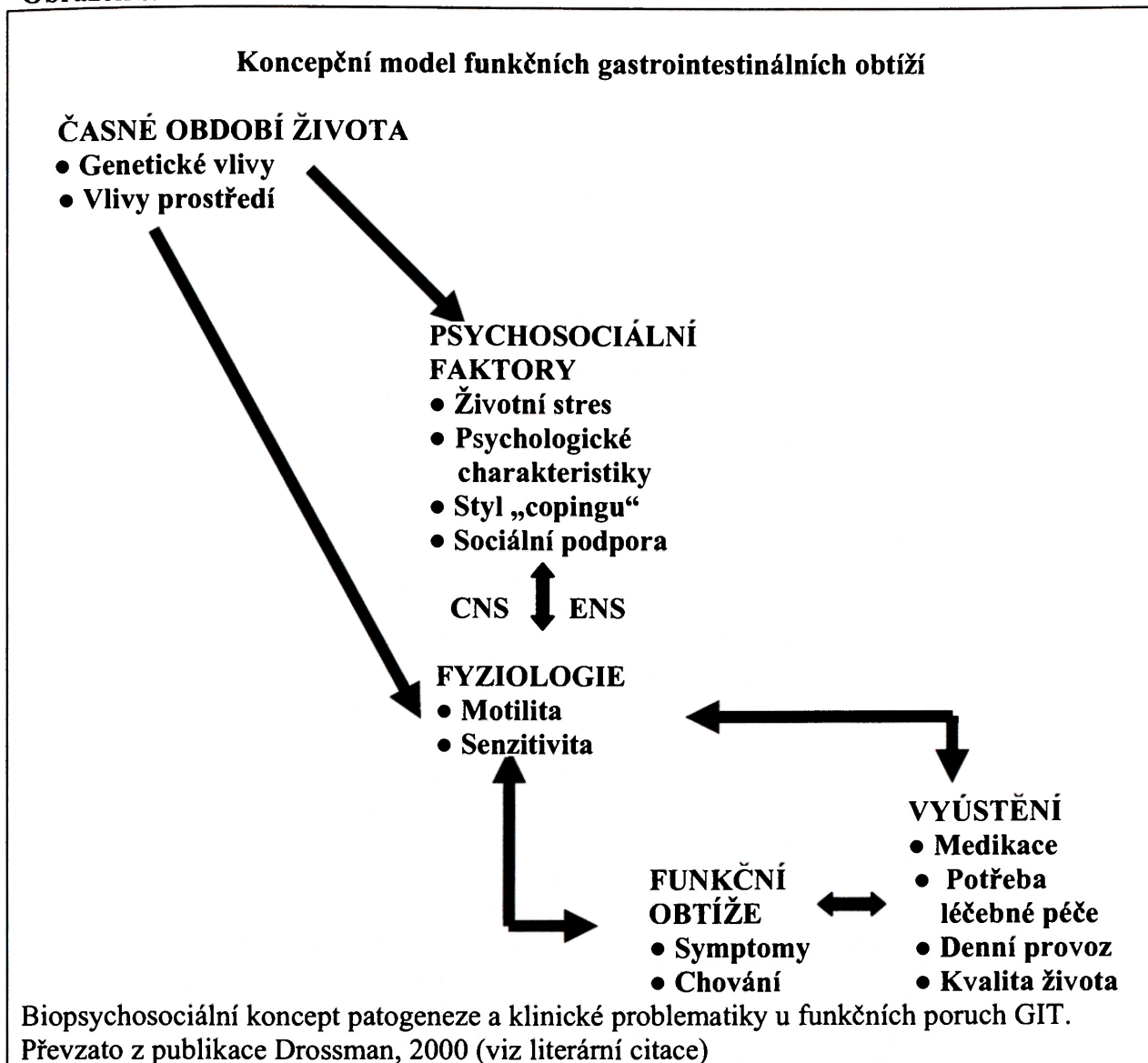
Římská kritéria<sup>1</sup> byla zveřejněna v roce 2000. Základem publikace jsou opravdu podrobná diagnostická kritéria funkčních gastrointestinálních poruch, nezanedbatelný rozsah je však věnován jak novým biomedicínským poznatkům (zejména neurologie), tak kvalifikovanému rozboru psychosociální problematiky, včetně algoritmů diagnostických postupů na této nejisté půdě a terapeutických nabídek. Pokud je autorům známo, doprovází tuto publikaci podobný osud, jako Lochness Monster: každý o nich slyšel, ale nikdo je ještě neviděl. Proto jsme se rozhodli seznámit čtenáře s jejich zněním, a to v nekonvenčním porovnání s dosud běžně užívanými kritérii Mařatkovými (tabulky a přehledy z Mařatkovy publikace<sup>2</sup> byly převzaty s laskavým svolením autora)

Římská kritéria v rozporu s Mařatkovým názorem připouštějí možnost subtilní nerozpoznané patologie jak především ve funkci, tak i ve stavbě GIT. Předpokládají abnormní motilitu (příčemž i u zdravých osob se ve stresu motilita esofagu, žaludku, tenkého střeva i kolon zrychluje), viscerální hypersenzitivitu, existenci zánětu a narušení normálního spojení mezi CNS a GIT. Patofyziologickým podkladem těchto symptomů jsou poruchy motility a/nebo poruchy sekrece a/nebo senzorké poruchy.

Na rozdíl od jednoduchého modelu neuroregulace GIT, stavějícího na představě descendentních mozkových drah ovlivňujících motoriku a ascendentně vedené informace ze senzorkých neuronů, zavádí do tohoto okruhu další prvek tzv. enterálního nervového systému (ENS). Tím jsou interneurony obsahující jak aktuální informace, tak informační databázi a kapacitu na jejich zpracování zprostředkovávající obousměrné zpětnovazebné spojení mezi senzorkými a efektorovými vlákny a centry. Aplikují též nové poznatky z fyziologie viscerálního nervového systému a zapracovávají do teoretických modelů také poznatky z oblasti studia a léčení bolesti. Komplexní koncepční model je zachycen na obrázku č. 1.



Obrázek č. 1



Filozofie diagnostického manuálu Římských kriterií je analogická filosofii psychiatrických manuálů DSM-IV a MKN 10; při předpokládané multikauzální etiologii je každá porucha definována nikoli etiopatogeneticky, ale na základě aktuálních a průběhových kriterií. Poruchy jsou řazeny podle postiženého úseku trávicího systému.

### A. Funkční poruchy ezofagu

Jejich diagnóza předpokládá vždy absenci strukturální či biochemické příčiny, která by tyto obtíže mohla zdůvodnit.

#### A1. Globus

Obtíže trvající během posledního roku nejméně celkem 12 týdnů, přičemž není podmínkou, aby se vyskytovaly kontinuálně, ale jde o celkový počet dnů v posledních 12 měsících.

1. Přetrvávající nebo intermitentní pocity „knedlíku v krku“ nebo pocit cizího tělesa v krku;

2. Tyto pocity se objevují v intervalech mezi jídly;
3. Absence dysfagie a odynofagie;
4. Absence patologického esofageálního refluxu, achalázie a dalších poruch motility se známým patologickým nálezem (např. sklerodermie)

#### A2. Ruminace

Obtíže trvající během posledního roku nejméně celkem 12 týdnů, přičemž není podmínkou, aby se vyskytovaly kontinuálně, ale jde o celkový počet dnů v posledních 12 měsících.

1. Přetrvávající nebo intermitentně se vyskytující regurgitace spolknutého jídla zpět do dutiny ústní s jeho následným přežvýkáním a spolknutím nebo vyplivnutím;
2. Nevyskytuje se ani nauzea, ani zvracení;
3. Tato aktivita ustává, pokud má regurgitovaná potrava kyselou reakci; *a*
4. Absence patologického esofageálního refluxu, achalázie a dalších poruch motility se známým patologickým nálezem.

#### A3. Funkční bolest na hrudi s předpokládaným zdrojem v esofagu

Obtíže trvající během posledního roku nejméně celkem 12 týdnů, přičemž není podmínkou, aby se vyskytovaly kontinuálně, ale jde o celkový počet dnů v posledních 12 měsících.

1. Bolest na hrudi ve střední čáře; nemá palčivý charakter; *a*
2. Absence patologického esofageálního refluxu, achalázie a dalších poruch motility se známým patologickým nálezem.

#### A4. Funkční pyróza (pálení žáhy)

Obtíže trvající během posledního roku nejméně celkem 12 týdnů, přičemž není podmínkou, aby se vyskytovaly kontinuálně, ale jde o celkový počet dnů v posledních 12 měsících.

1. Palčivý dyskomfort pociťovaný retrosternálně; *a*
2. Absence patologického esofageálního refluxu, achalázie a dalších poruch motility se známým patologickým nálezem.

#### A5. Funkční dysfagie

Obtíže trvající během posledního roku nejméně celkem 12 týdnů, přičemž není podmínkou, aby se vyskytovaly kontinuálně, ale jde o celkový počet dnů v posledních 12 měsících.

1. Pocit, že tuhá strava a/nebo tekutiny zůstávají v esofagu, lepí se na jeho stěny, nebo procházejí do žaludku abnormním způsobem; *a*
2. Absence patologického esofageálního refluxu, achalázie a dalších poruch motility se známým patologickým nálezem.

#### A6. Nespecifické funkční poruchy esofagu

Obtíže trvající během posledního roku nejméně celkem 12 týdnů, přičemž není podmínkou, aby se vyskytovaly kontinuálně, ale jde o celkový počet dnů v posledních 12 měsících.

1. Nevysvětlitelné syndromy přičítané funkci esofagu, které není možné zařadit do žádné z předchozích kategorií; *a*
2. Absence patologického esofageálního refluxu, achalázie a dalších poruch motility se známým patologickým nálezem.

## **B. Funkční gastroduodenální poruchy**

Jejich diagnóza předpokládá vždy absenci strukturální či biochemické příčiny, která by tyto obtíže mohla zdůvodnit.

### **B1. Funkční dyspepsie**

Obtíže trvající během posledního roku nejméně celkem 12 týdnů, přičemž není podmínkou, aby se vyskytovaly kontinuálně, ale jde o celkový počet dnů v posledních 12 měsících. (Vzhledem k tomu, že prozatím neexistuje ustálená česká terminologie, používá se při označení klinických obtíží termínů anglických.)

1. Přetrvávající nebo opakující se symptomatologie spočívající v pocitech bolesti nebo dyskomfortu v horních partiích břicha.
2. Není prokázána (včetně endoskopického vyšetření horních částí GIT) žádná organická porucha, která by mohla vysvětlit tyto obtíže.
3. Nic nenasvědčuje tomu, že by docházelo k úlevě po stolici, nebo že by dyspepsie souvisela se změnou frekvence či konzistence stolic (tj. nejedná se o dráždivý tračník).

#### **B1a. Ulcer-like dyspepsia**

Bolest je pociťována v nadbřišku a je hodnocena jako nejvýraznější (nejvíce obtěžující) příznak.

#### **B1b. Dysmotility-like dyspepsia**

Nepříjemné a obtěžující nebo bolestivé pocity (dyskomfort) umístěné v nadbřišku jsou popisovány jako nejvýraznější symptom; tyto pocity mohou být charakterizovány jako pocity nepříjemné plnosti, časného nasycení, vzednutí, nebo nevolnosti.

#### **B1c. Nespecifická dyspepsie**

Příznaky, které úplně nesplňují kritéria pro předchozí poruchy

### **B2. Aerofagie**

Obtíže trvající během posledního roku nejméně celkem 12 týdnů, přičemž není podmínkou, aby se vyskytovaly kontinuálně, ale jde o celkový počet dnů v posledních 12 měsících.

1. Polykání vzduchu, které je objektivně pozorovatelné; *a*
2. Obtížné a opakované říhání.

### **B3. Funkční zvracení**

Obtíže trvající během posledního roku nejméně celkem 12 týdnů, přičemž není podmínkou, aby se vyskytovaly kontinuálně, ale jde o celkový počet dnů v posledních 12 měsících.

1. Časté epizody zvracení vyskytující se nejméně ve třech dnech v jednom týdnu během tří měsíců;
2. Absence kritérií pro poruchy příjmu potravy, ruminace, či psychiatrických poruch uvedených v manuálu DSM-IV;
3. Zvracení není indukováno pacientem, ani žádnou medikací; *a*
4. Nejsou prokázány žádné abnormality ani v GIT, ani v centrálním nervovém systému, ani žádná metabolická porucha, které by mohly vysvětlit opakované zvracení.

## **C. Funkční poruchy střev**

Jejich diagnóza předpokládá vždy absenci strukturální či biochemické příčiny, která by tyto obtíže mohla zdůvodnit.

### C1. Syndrom dráždivého tračníku

Obtíže trvající během posledního roku nejméně celkem 12 týdnů, přičemž není podmínkou, aby se vyskytovaly kontinuálně, ale jde o celkový počet dnů v posledních 12 měsících.

1. Úleva přicházející s defekací;
2. Počátek obtíží je vázán na změny frekvence stolic; *a/nebo*
3. Počátek obtíží je vázán na změnu konzistence stolice.

*Symptomy, které kumulativně podporují diagnózu dráždivého tračníku:*

- *Abnormní frekvence stolic (pro výzkumné účely je možné pokládat za „abnormní“ více než 3 stolice denně, nebo méně než 3 stolice týdně);*
- *Abnormní konzistence stolice (hrudkovitá/ obtížně vyprázdnitelná/ vodnatá);*
- *Abnormní vyprazdňování (obtížné, urgentní, pocity nekompletního vyprázdnění);*
- *Hlen ve stolici;*
- *Pocity plynatosti nebo distenze v břiše.*

### C2. Funkční plynatost

Obtíže trvající během posledního roku nejméně celkem 12 týdnů, přičemž není podmínkou, aby se vyskytovaly kontinuálně, ale jde o celkový počet dnů v posledních 12 měsících.

1. Pocit nepříjemné plnosti, plynatosti, nebo viditelná distenze; *a*
2. Nedostatečná kritéria pro stanovení diagnózy funkční dyspepsie, dráždivého tračníku, či dalších funkčních poruch.

### C3. Funkční zácpa

Obtíže trvající během posledního roku nejméně celkem 12 týdnů, přičemž není podmínkou, aby se vyskytovaly kontinuálně, ale jde o celkový počet dnů v posledních 12 měsících.

1. Zvýšené napětí při více než čtvrtině stolic;
2. Hrudkovitá nebo obtížně vyprázdnitelná stolice;
3. Pocit neúplného vyprázdnění po více než čtvrtině stolic;
4. Pocity obstrukce nebo blokády v anorektální oblasti (tj. je nutné digitální vyprazdňování, podpora svalů dna pánevního); *a/nebo*
5. Méně než 3 stolice týdně.

Chybí příznaky inkontinence stolice a nejsou dostatečně splněna kritéria pro syndrom dráždivého tračníku.

### C4. Funkční průjem

Obtíže trvající během posledního roku nejméně celkem 12 týdnů, přičemž není podmínkou, aby se vyskytovaly kontinuálně, ale jde o celkový počet dnů v posledních 12 měsících.

1. Řídká až vodnatá stolice;
2. Vyskytuje se více než ve třech čtvrtinách případů; *a*
3. Není přítomná abdominální bolest.

### C5. Nespecifické funkční střevní poruchy

Střevní obtíže, u nichž nelze prokázat organický podklad a které nezapadají plně do předchozích diagnostických kategorií funkčních střevních obtíží.

## **D. Funkční bolesti břicha**

Jejich diagnóza předpokládá vždy absenci strukturální či biochemické příčiny, která by tyto obtíže mohla zdůvodnit.

### **D1. Syndrom funkčních bolestí břicha**

Nejméně 6 měsíců trvající:

1. Stálá nebo téměř stále pociťovaná bolest; *a*
2. Žádná, nebo pouze občasná souvislost bolesti s fyziologickými pochody (např. jídlo, defekace, menses, apod.); *a*
3. Určité omezení každodenních aktivit; *a*
4. Bolest není předstíraná (např. simulace); *a*
5. Nedostatečně splněná kritéria pro diagnózu jiné funkční poruchy GIT, která by tyto obtíže mohla vysvětlit.

### **D2. Nespecifická funkční bolest břicha**

Funkční bolest břicha, která nesplňuje kritéria předchozí poruchy.

## **E. Funkční poruchy žlučových cest a pankreatu**

Jejich diagnóza předpokládá vždy absenci strukturální či biochemické příčiny, která by tyto obtíže mohla zdůvodnit.

### **E1. Dysfunkce žlučníku**

Epizody silné konstantní bolesti lokalizované v epigastriu a pravém horním kvadrantu a všechny následující příznaky:

1. Bolest trvá 30 minut a déle a zbývající časové intervaly jsou bez bolesti;
2. Symptomy se objevily nejméně jednou či vícekrát během posledních 12 měsíců;
3. Bolest je trvalá a zcela narušuje běžnou denní aktivitu nebo vyžaduje návštěvu lékaře;
4. Nejsou zjistitelné žádné strukturální abnormality, které by tento příznak vysvětlily;
5. Je prokazatelná abnormní funkce žlučníku, pokud jde o vyprazdňování.

### **E2. Dysfunkce Oddiho svěrače**

Epizody silné konstantní bolesti lokalizované v epigastriu a pravém horním kvadrantu a všechny následující symptomy:

1. Bolest trvá 30 minut a déle a zbývající časové intervaly jsou bez bolesti;
2. Symptomy se objevily nejméně jednou či vícekrát během posledních 12 měsíců;
3. Bolest je trvalá a zcela narušuje běžnou denní aktivitu nebo vyžaduje návštěvu lékaře;
4. Nejsou zjistitelné žádné strukturální abnormality, které by tento příznak vysvětlily.

## **F. Funkční poruchy anorekta**

Jejich diagnóza předpokládá vždy absenci strukturální či biochemické příčiny, která by tyto obtíže mohla zdůvodnit.

### F1. Funkční inkontinence stolice

Opakované nekontrolovatelné úniky stolice objevující se nejméně jednou měsíčně u jedince nad 4 roky věku spojené s dalšími příznaky:

1. Pocity ucpání; *nebo*
2. Průjmy; *nebo*
3. Nestrukturovaná anální dysfunkce

### F2. Funkční anorektální bolest

F2a. Syndrom levatoru ani

Obtíže trvající během posledního roku nejméně celkem 12 týdnů, přičemž není podmínkou, aby se vyskytovaly kontinuálně, ale jde o celkový počet dnů v posledních 12 měsících.

1. Chronická nebo rekurentní rektální bolest;
2. Epizody trvají 20 minut a déle; *a*
3. Jsou vyloučeny další možné příčiny bolesti, jako ischemie, záněty střeva, záněty v dolní pánvi, intramuskulární absces, fisura ani, hemeroidy, prostatitis, nebo solitární ulcerace rekta.

F2b. Proctalgia fugax

1. Opakující se epizody bolesti v anální a/nebo aborální rektální oblasti;
2. Trvání epizod je od sekund do minut;
3. V období mezi epizodami se neobjevuje žádná bolest.

### F3. Syndrom pánevního dna

1. Pacient musí splňovat kritéria pro funkční zácpu uvedená pod C3;
2. Musí být objektivní manometrický, rentgenový či EMG průkaz nepřiměřených kontrakcí svalů pánevního dna nebo jejich neschopnosti relaxovat při opakovaných pokusech o defekaci;
3. Propulzivní síla při pokusech o defekaci musí být přiměřeně velká; *a*
4. Musí být objektivně potvrzeno nekompletní vyprázdnění.

Pokud jde o dyspeptické obtíže, pacienti je většinou nedovedou přesně lokalizovat, zato je spojují s fyziologickými trávicími pochody (přísun potravy a časné fáze trávení); patří sem zejména nechutenství, předčasný pocit sytosti a nepříjemně pociťované „plnosti“, tlaku, neuspokojivého odříhnutí, pomalé trávení. Mařtkovo schéma nabízí rozlišení normálního stavu a dyspepsie – tabulka č. 3

**Tabulka č. 3 Pocity provázející jídlo za stavu normálního a při „dyspepsií“**

Fáze	Normální stav	„Dyspepsie“
Precibální	hlad, apetit	nechutenství, pachutě
Cibální	požitok z jídla	předčasná sytost, odpor, nauzea
Postcibální	příjemná sytost, říhnutí s úlevou	nevolnost, plnost, tlak, říhání neuspokojivé
Interdigestivní	žádný pocit	„pomalé trávení“, nadmutí, pachutě, nepříjemný dech

Mařatka dále uvádí, že „většina nemocných je schopna rozlišit nepříjemné pocity při dyspeptickém syndromu od bolesti, ale někdy si to musíme ověřit cílenou otázkou“. Pro tyto situace může posloužit jeho další schema. – tabulka č. 4.

**Tabulka č. 4                      Rozdíly mezi epigastrickou bolestí a „dyspepsií“**

<b>Typ pocitu</b>	<b>Bolest</b>	<b>„Dyspepsie“</b>
Lokalizace	v nadbříšku	určitá, neurčitá
Ústa	-	Pachut'
Dech	svěží	Nepříjemný
Nauzea	ne	ano
Apetit	normální nebo zvýšený	Nechutenství
Tolerance pokrmů	dobrá	Špatná
Tolerance půstu	špatná	Dobrá
Původ	trávicí ústrojí břišní stěna pobříšnice periaortální pleteň retroperitoneum mezenterální ischemie páteř (míšňní kořeny)	horní trávicí ústrojí (neurohumorální regulace?)

Viscerální epigastrická bolest bývá spíše organicky podmíněna a může mít řadu příčin, které bezprostředně s trávením nesouvisí, nicméně může rovněž doprovázet široce definovaný syndrom „horní dyspepsie.“

Badatelé v této oblasti i klinici, kteří jsou v každodenním styku s pacienty trpícími funkčními trávicími obtížemi se shodnou na tom, že psychosociální problematika hraje při jejich vzniku, udržování, léčbě a vyústění klíčovou roli. Jak již bylo uvedeno, mnoho pacientů vykazuje komorbiditu velkých psychiatrických poruch, především úzkostných a depresivních. Je imperativem správné lékařské péče tyto poruchy léčit a nečekat, že odezní, až vyléčíme trávicí systém. Na druhé straně je nutné si uvědomit, že samotné zvládnutí depresivní či úzkostné poruchy nutně neznamená ústup GI příznaků.

U mnoha nemocných, lze říci, že u většiny, jsou GI obtíže součástí jejich životního stylu, jakousi rekvizitou nezdařených životních příběhů a provázejí je chronicky. Často v sobě skrývají symbolický význam, jehož rozluštění může napomoci ke zlepšení. Tyto skryté významy často lépe vystihují lidová rčení než všechny klasifikační seznamy. Máme za to, že Římská kritéria jsou – stejně jako MKN-10 – daleko více vítězstvím konsensu než skutečným proniknutím (tím méně porozuměním) do tajemství džungle funkčních poruch. Nicméně i to může znamenat určitý přínos.

## **Literatura**

1. Drossman, DA (sec.ed.): The functional gastrointestinal disorders. Rome 2: Allen Press Inc., Lawrence, KS 2000
2. Mařatka, Z a spol. Gastroenterologie, Praha: Karolinum, 1999
3. Mezinárodní klasifikace nemocí.10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Praha: SZO a PCP, 1992

## 2.4. Epidemiologie dyspepsie horního typu

Pacienti trpící trávicími obtížemi častěji než ostatní navštěvují lékaře a tvoří podle literárních údajů i studií provedených v České republice 5-10% ze všech pacientů v ordinaci praktického lékaře. Také pracovní neschopnost těchto nemocných je častější. Na obtíže se vztahem k horní části trávicího traktu (dyspepsie) připadá přibližně polovina z těchto případů a je odpovědná za 3-5% všech konzultací<sup>1-4</sup>. Evropské studie udávají roční prevalenci dyspeptických obtíží horního typu 7-41% v populaci<sup>1-3</sup>. Široké rozmezí je dáno tím, že většina populačních studií zahrnuje vyšetřenou i nevyšetřenou dyspepsii s variabilitou subjektivního výkladu dyspepsie. Roli může hrát i rozdílnost prevalence infekce *H pylori*. Většina studií vyhodnocuje roční prevalenci, vzhledem k rozmanitosti jak charakteru, tak frekvence obtíží.

Většina dyspeptických obtíží má samolimitující charakter. Vztah pacienta k jeho obtížím je proto stejně důležitý jako obtíže samotné. Jen méně než třetina pacientů navštíví pro tyto obtíže během svého života lékaře, většinou praktického<sup>7</sup>. Většina pacientů, kteří navštíví pro dyspeptické problémy lékaře, je do roka bez obtíží.

V České republice proběhlo několik klinických sledování pacientů s dyspepsií, organizovaných na úrovni sekundární péče<sup>5,6</sup>, ale až do nedávné doby nebyla k dispozici data z populační epidemiologické studie prevalence dyspepsie. V letech 2000-2001 připravili pracovníci 2.interní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové, pod vedením prof. MUDr. Jana Bureše, CSc. prospektivní studii, s cílem zjistit aktuální prevalenci infekce *Helicobacter pylori* v neselektované populaci České republiky metodou dechového testu s ureou značenou izotopem C<sup>13</sup> a zároveň zjistit dotazníkovou metodou prevalenci dyspepsie v této populaci. Partnerem klinického pracoviště pro multicentrickou studii byla síť výzkumných praxí praktických lékařů pro dospělé a praktických lékařů pro děti a dorost, vedená pod garancí České skupiny Evropské společnosti pro gastroenterologii v primární péči (ESPCG) Dr.Bohumilem Seifertem. Na studii spolupracovali odborníci z dalších českých i zahraničních pracovišť. Výsledky jsou předmětem řady sdělení, částečně již publikovaných, částečně k publikaci připravených.

V rámci projektu Rozvoje primární péče programu PHARE byla provedena pilotní epidemiologická studie v síti všeobecných praxí, zaměřená na dyspepsii jako důvod návštěvy pacienta u praktického lékaře.

### Literatura

1. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ<sup>3rd</sup>.Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. Gastroenterology. 1992;102(4 Pt 1): 1259-68
2. Agreus L, Svardudd K, Nyren O, Tibblin G Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. Gastroenterology. 1995;109(3): 671-80
3. Agreus L. et al. Challenges in managing dyspepsia in general practice. BMJ 1997, 315 (7118): 1284-1288.
4. Seifert B, Beneš V, Struk P, Dyspepsie v primární péči. Závěrečná zpráva projektu. Rozvoj integrované primární zdravotní péče. 2000;PHARE CZ 9703-01-02-06-010042
5. Fixa B, Komárková O, Nožička Z. Does exist a difference between the prevalence of the main dyspeptic complaints in patients with functional dyspepsia having *Helicobacter pylori* and those without? Gut 2002; 51, Suppl 3: A187.
6. Fixa B, Komárková O, Nožička Z. Long-term follow-up of patients with functional dyspepsia. Dependence of complaints on *Helicobacter pylori* infection? (in Czech). Čes Slov Gastroenterol Hepatol 2002; 56: 171 - 176.



## 2.5. Prevalence of dyspepsia in non-selected general population in the Czech Republic. Multicentre prospective study

B. Seifert<sup>3</sup>, S. Rejchrt<sup>1</sup>, J. Bures<sup>1</sup>, M. Kopacova<sup>1</sup>, I. Koupilova<sup>2</sup>, V. Vorisek<sup>4</sup>, O. Pozler<sup>5</sup>, T. Douda<sup>1</sup>, P. Zivny<sup>4</sup>, V. Palicka<sup>4</sup>, E. Jancova<sup>6</sup>, V. Hanka<sup>6</sup>, M. Ponizil<sup>6</sup>, K. Janik<sup>6</sup>, T. Koudelka<sup>6</sup>, I. Holdsvendova<sup>6</sup>, J. Appelt<sup>6</sup>, R. Balatkova<sup>6</sup>, J. Srutkova<sup>6</sup>, M. Charvatova<sup>6</sup>, G. Koudelkova<sup>6</sup>, M. Sircova<sup>6</sup>, I. Bumbova<sup>6</sup>, O. Herber<sup>6</sup>, E. Charvatova<sup>6</sup>, S. Cermakova<sup>6</sup>, O. Klikova<sup>6</sup>, J. Seifertova<sup>6</sup>, T. Douda<sup>6</sup>, P. Zivny<sup>6</sup>, V. Palicka

1 Charles University Teaching Hospital, Hradec Kralove, Czech Republic

London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

2 Postgraduate Medical School, Praha, Czech Republic

3 European Society for Primary Care Gastroenterology

4 Department of Pediatrics, Charles University Teaching Hospital, Hradec Králové, Czech Republic

5 Czech Branch of the European Society for Primary Care Gastroenterology

Sdělení z kongresu praktických / rodinných lékařů WONCA Region Europe, Ljubljana, Slovinsko 2003

Abstract Book, WONCA, Ljubljana 2003

### INTRODUCTION

Dyspepsia is a heterogeneous multifactorial syndrome, comprising uninvestigated and investigated (functional, organic or secondary) dyspepsia. Dyspepsia accounts significant proportion of all visits to general practitioners. However, substantial part of persons with dyspeptic complaints never seeks medical care<sup>1-4</sup>. There are no epidemiological data on dyspepsia available in Czech Republic.

### AIMS & METHODS

The aim of this study was to estimate prevalence of dyspepsia at primary care setting in non-selected general population in Czech Republic. The majority of Czech population (90-95%) is registered with general practitioners. Nineteen districts with total population 30,012 inhabitants took part in this Project (Picture N° 1). A random selection for investigation was done elsewhere (London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK). A total number of 2,509 persons was enrolled. The study was run from November 2000 to July 2001. Complete questionnaires from all included individuals were available for analysis, comprising among others dyspeptic and another health complaints, previous examinations and / or previous / current treatment. Basic characteristics of a person, place of birth, village or town and sociocultural characteristics, living with brothers and sisters in one room, education of parents and smoking status was registered. *Helicobacter pylori* (*H pylori*) status was investigated by means of <sup>13</sup>C-urea breath test. Data were statistically treated using SigmaStat (Jandel Corporation, USA).

### RESULTS

A total number of 2,478 persons, 1230 men and 1,248 women (4-100 year-old, mean 40, median 38 years) were evaluated (Picture N° 2). A total number of 1,447 / 2,478 persons (58%) declared themselves to be healthy without any complaints. Among *H pylori* positive subjects, there were 529/1,015 patients (52%) who felt healthy. 152/2,478 individuals (6%) and 61/1,015 Hp positive (6%) suffered from any kind of dyspepsia. Another 142/2,478 persons (6%) and 63/1,015 *H pylori* positive (6%) had dyspepsia accompanied by another disease or complaints. The dyspepsia prevalence was 11,8%. The prevalence of dyspepsia

in adult productive population was found about 15% resp.10-20% in different decades (Picture N° 3). There was no significant gender difference found in dyspepsia prevalence. There was no significant difference of dyspepsia rate between *H pylori* positive and *H pylori* negative persons. In middle age study population dyspepsia as the only complain was present more frequently in about 7-12% (Picture N° 4).

There were 18% smokers at younger decades, 29% smokers at middle decades and 13% smokers at younger decades of dyspeptics.

## DISCUSSION

The study itself was a challenge for general practitioners. A considerable number of randomly selected persons were not frequent practice attenders. The repeated invitations, explanation and reassurance were needed to get them tested. The proportion of patients finally enrolled to the study (84%) was satisfactory.

The prevalence of dyspepsia found in primary care settings corresponds with results of other similar studies<sup>1-3</sup> with considerable high prevalence of dyspepsia as the only complain in middle age study population. Suggestive half of this dyspepsia refers to uninvestigated or functional dyspepsia. There were less smokers among younger dyspeptics than in general younger population found in this study

The possible role of *H pylori* infection in the pathogenesis of dyspepsia stays controversial. In Maastricht II Consensus Report<sup>5</sup> Hp eradication is an advisable option in Hp infected patients with functional (non-ulcer) dyspepsia. The results of this study showed no significant difference between Hp positive and Hp positive persons in dyspepsia prevalence and do not support *H pylori* infection as a causative factor for dyspepsia.

## CONCLUSION

The prevalence of dyspepsia in primary care settings was found 11.8 %, up to 15-20% in adult productive population. There was no significant difference in Hp status between healthy persons and dyspeptic individuals found in this study.

## Literatura

- 1 Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ<sup>3rd</sup>. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology*. 1992;102(4 Pt 1): 1259-68
- 2 Agreus L, Svardudd K, Nyren O, Tibblin G Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology*. 1995;109(3): 671-80
- 3 Agreus L. et al. Challenges in managing dyspepsia in general practice. *BMJ* 1997, 315 (7118): 1284-1288.
- 4 Jones RH et al. Dyspepsia in England and Scotland. *Gut*:1990;31(4):401-405
- 5 Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G, Asaka M, Bazzoli F, Birkner B, Bureš J, Burette A, Bytzer P, Castro L, Culhane A, de Boer W, De Korwin J, De Koster E, de Wit N, Deltenre M, Dent J, Di Mario F, Dragosics B, Farkkilä M, Forman D, Freston J, Gasbarrini G, Goh K, Graham D, Hameeteman W, Hawkey C, Hirschl A, Hunt R, Jaup B, Kimura K, Kist M, Klotz P, Koletzko S, Kuipers E, Labenz J, Ladas S, Lam SK, Lauritsen K, Lerang F, Lionis C, Loft D, Louw J, McColl K, Mendonca-Santos J, Michetti P, Misiewicz J, Mössner J, Niv Y, Nowak A, Parajés-García J, Pilotto A, Pounder R, Quina M, Rácz I, Rauws E, Rodrigo Saez L, Rokkas T, Segal I, Seifert B, Sipponen P, Sjölundh C, Solcia E, Stockbrügger R, Sung J, Surrenti C, Tulassay Z, Unge P, Vaira D, Vakil N, Veldhuyzen van Zanten S, Wadström T. Current concepts in the management of Helicobacter infection-The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167 - 180.

## 2.6. Dyspeptické obtíže jako důvod ke konzultaci praktického lékaře<sup>10</sup>

Seifert, B.<sup>1</sup>, Beneš VI., Struk, P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> - Katedra všeobecného lékařství IPVZ Praha

<sup>2</sup> Odbor vědy a vzdělávání, Ministerstvo zdravotnictví ČR

Seifert B, Beneš V, Struk P, Dyspepsie v primární péči. Závěrečná zpráva projektu. Rozvoj integrované primární zdravotní péče. 2000;PHARE CZ 9703-01-02-06-010042

**Cíl studie:**

V rámci projektu PHARE CZ 9703-01-02-06-010042 Development of Integrated Primary Healthcare, který byl zaměřen mimo jiné na uvedení metod monitoringu a epidemiologického výzkumu do všeobecné praxe, byla provedena studie prevalence dyspeptických obtíží, jako důvodu návštěvy praktického lékaře. Cílem bylo získání základních dat, porovnatelných se zahraničními údaji, alespoň v malé skupině praktických lékařů.

**Metodika:**

10 praktických lékařů registrovalo 30 po sobě jdoucích pracovních dní všechny pacienty, přicházející do ordinace s dyspeptickými obtížemi horního typu jako hlavním nebo jedním z hlavních důvodů návštěvy lékaře. Lékaři zařazovali na základě aktuálních klinických znalostí při konzultaci pacienty podle doporučené klasifikace dyspepsie. Sledování proběhlo v měsících květnu a červnu.

**Výsledky:**

Metodické podmínky splnilo 6 praktických lékařů, jejichž výsledky byly zahrnuty do vyhodnocení. Celkem bylo registrováno 8308 všech konzultací, t.j. v průměru 46 na lékaře a den. Dyspeptické obtíže horního typu byly součástí konzultace u 415 pacientů, tj. v 4,99% procentech konzultací. Ve třetině případů se jednalo o pacienty s novou nebo nevyšetřenou dyspepsií. Na takové pacienty praktický lékař v praxi narazí 3-4x týdně. Přibližně u jednoho pacienta týdně (9%) dává PL dyspepsii do souvislosti s užíváním NSA. Dvě třetiny pacientů s dyspeptickými příznaky již prodělali v minulosti vyšetření a byla zjištěna organická (35%), druhotná (13%) nebo funkční (15%) dyspepsie. Nejčastější příčinou organické dyspepsie je peptický gastroduodenální vřed. Rozdělení pacientů s dyspepsií podle hodnocení praktických lékařů je v tabulce 1.

**Diskuse:**

Vzhledem k počtu zúčastněných lékařů a počtu zařazených pacientů se jedná jen o pilotní studii. Zjištěné procentuální zastoupení pacientů s dyspeptickými obtížemi horního typu v populaci, konzultující praktické lékaře, odpovídá údajům z publikovaných studií<sup>1-4</sup>, tj. v rozmezí 3-5%. Ze studie vyplývá, že pacienti ze dvou třetin prodělali specializovaná vyšetření a mohli být zařazeni jako pacienti s organickou, druhotnou nebo funkční dyspepsií. Zastoupení pacientů s novou nebo nevyšetřenou dyspepsií naznačuje skutečnost, že vzhledem k počtu těchto pacientů není kapacitně ani ekonomicky možné a odborně zdůvodnitelné, aby byli všichni vyšetřeni specialistou. Výsledky lze extrapolovat v tom smyslu, že v České republice konzultuje novou nebo dosud nevyšetřenou dyspepsií 15-20 tisíc pacientů týdně, což je počet daleko převyšující kapacitu i tak rozsáhlé sítě gastroenterologických pracovišť, jakou disponuje Česká republika. Existuje tedy dobrý důvod hledat strategie a vytvářet doporučení pro přístup k těmto pacientům ve všeobecné praxi a nespoléhat se jen na vyšetření u specialisty.

Tabulka č. 5

Klasifikace pacientů podle typu dyspepsie	Počet pacientů	Vyjádření v procentech	Týdenní frekvence u PL
Všichni pacienti s dyspepsií	415	100%	12
Pacienti s novou nebo nevyšetřenou dyspepsií	132	32 %	3-4
Pacienti s dyspepsií se vztahem k NSA	39	9%	1-2
Pacienti s organickou dyspepsií	144	35%	4
Pacienti se sekundární dyspepsií	45	13%	1-2
Pacienti s funkční dyspepsií	55	15%	1-2

### Závěr

Provedená pilotní studie potvrdila literární údaje o prevalenci dyspeptických obtíží v populaci konzultující praktické lékaře. Dyspepsie horního typu byla důvodem 4,99% všech konzultací praktických lékařů. Třetina případů, tj. 3-4 pacienti týdně, připadá na dyspepsii novou nebo nevyšetřenou, dvě třetiny pacientů má dyspepsii organickou, druhotnou nebo funkční.

### Literatura

1. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ<sup>3rd</sup>. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology*. 1992;102(4 Pt 1): 1259-6
2. Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, Tibblin G Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology*. 1995;109(3): 671-80
3. Agreus L. et al. Challenges in managing dyspepsia in general practice. *BMJ* 1997, 315 (7118): 1284-1288.
4. Jones RH et al. Dyspepsia in England and Scotland. *Gut*:1990;31(4):401-405

### 3. ZÁVAŽNOST A RIZIKA OBTÍŽÍ SE VZTAHEM K HORNÍ ČÁSTI TRÁVICÍ TRUBICE

#### 3.1. Projekt sledování závažnosti onemocnění ve všeobecné praxi

Seifert B.

Ústav všeobecného lékařství I.LFUK v Praze

V: Struk P., Seifert B., Beneš V., Jindrák V., Šteflová A., *Hodnocení primární péče, Grant IGA MZ ČR v letech 2002-2004, Zdravotnictví v české republice, 1. část – přehled projektu a metodika, 2004, 4/VII, 144-152, 2. část – Přehled výsledků, 2005; č. 1, str. 4 - 13*

V primární péči jsou řešeny všechny kategorie problémů, od těch nejbanálnějších až po nejzávažnější. Zkušený praktický lékař ví, že způsob prezentace a vnímání problému pacientem neodpovídá vždy závažnosti stavu. Diagnóza také není vždy rozhodující pro posuzování závažnosti stavu, který musí být vnímán komplexně, v souvislostech bio-psycho-sociálních. Postupy používané v primární péči, mají-li být racionální a přiměřené, zejména „*risk management*“, musí odpovídat epidemiologii závažnosti v primární péči a nikoliv epidemiologii závažnosti v péči sekundární, kam přicházejí již případy, které prošly sítí lékařů prvního kontaktu.

Od roku 1993 klasifikační komise WONCA vyvíjí Duke Severity Illness Checklist (DUSOI) systém pro mezinárodní použití a WONCA také organizovala studii Severity of Illness Field Trial (WONCA-SIFT) v 16 zemích. Nutnost metodiky, která by lékařům umožnila kódovat nejen problém, ale také úroveň jeho závažnosti, se ukázala jako nezbytná. Standardizovaná závažnost je použitelná obecně a může odlišit míru závažnosti u různých problémů, stejně jako u stejného problému u rozdílného pacienta. Systém se ukázal jako vhodný k použití v praxi rodinných lékařů. Závažnost je v klasifikaci DUSOI založena na následujících druhových parametrech: (škála hodnocení u každého parametru je od 0 do 4)

1. *Symptomy* v průběhu minulého týdne
2. *Komplikace* v průběhu minulého týdne
3. *Prognóza* v průběhu následujících 6 měsíců, jestliže nebyla poskytnuta žádná léčba pro daný zdravotní problém
4. *Léčitelnost* nebo potřeby léčby a očekávaná odpověď pacienta na léčbu

#### Parametry závažnosti onemocnění

Příznaky, komplikace :	0 ( žádný)	1 (sporné)	2 (mírné)	3 (střední)	4 (závažné)
Prognóza :	0 ( žádná)	<u>Disabilita</u> 1 (mírná)	2 (střední)	3 (závažná)	<u>Ohrožení života</u> 4 (závažné)
Léčitelnost	0 ( žádná)	<u>Potřeba léčby</u> 1 (sporná)	<u>Očekávaná odpověď na léčbu</u> 2 (dobrá)	3 (sporná)	4 (špatná)

**Celkové hodnocení závažnosti onemocnění**

Skóre	kód závažnosti	Závažnost
0	0	žádná
1 – 4	1	mírná
5 – 8	2	střední
9 – 12	3	vysoká
13 – 16	4	maximální

**Cíl studie:**

1. Zhodnocení proveditelnosti studie závažnosti onemocnění a stavů ve všeobecné praxi s využitím klasifikace DUSOI/WONCA a ICPC-2.
2. Vytvoření, testování a vyhodnocení softwarového nástroje DUSOI/WONCA v síti praktických lékařů HOPP-2.
3. Získání epidemiologických a klinicky významných dat k vybraným onemocněním stavům:
  - a) Zjištění prevalence a závažnosti obtíží se vztahem k horní části trávicího traktu v populaci, konzultující praktické lékaře a jejich rozložení podle ICPC-2 a DUSOI/WONCA klasifikace
  - b) Zjištění prevalence a závažnosti horečky jako symptomu u dětí, konzultujících praktické lékaře a jeho rozložení podle ICPC-2 a DUSOI/WONCA klasifikace

Studie byla zahájena ve 12 praxích praktických lékařů pro dospělé a 8 praxích praktických lékařů pro děti. Do studie byli zařazováni všichni pacienti, kteří jako důvod konzultace (jeden z důvodů) uvedli obtíže se vztahem k horní části trávicího ústrojí resp. u dětí byla důvodem návštěvy horečka, a to do celkového počtu 30 pacientů u každého lékaře od stanoveného data. Pacienti byli zařazováni bez ohledu na to, zda se u nich jednalo o obtíže vyšetřené nebo nevyšetřené, funkční nebo se zjištěnou organickou příčinou v pozadí obtíží, zařaditelných podle kódů klasifikace ICPC-2:

- a) symptomatických kódů – vymezujících sledovanou problematiku
- b) kódů, definujících známý (předpokládaný) důvod obtíží

Pacienti byli dále skórováni podle softwarové nabídky klasifikace DUSOI/WONCA.

Paralelně byla sledována denní a celková návštěvnost praxe. Období sběru dat bylo 3 - 4 týdny, maximální perioda zařazování pacientů byla stanovena na 20 pracovních dnů. K záznamům byl přímo využíván vytvořený softwarový nástroj a data byla v elektronické podobě odesílána do vyhodnocovacího centra.

**Metodika :** Studie byla zahájena ve 12 praxích praktických lékařů, účastníků projektu HOPP-2. Do studie byli zařazováni všichni pacienti, kteří jako důvod konzultace (jeden z důvodů) uvedli obtíže se vztahem k horní části trávicího ústrojí, a to do celkového počtu 30 pacientů u každého lékaře od stanoveného data. Pacienti byli zařazováni bez ohledu na to, zda se u nich jednalo o obtíže vyšetřené nebo nevyšetřené, funkční nebo se zjištěnou organickou příčinou v pozadí obtíží, zařaditelných podle následujících kódů klasifikace ICPC - 2:

a) Symptomatické kódy – vymezují sledovanou problematiku :

**D 01 Bolesti břicha, křeče**

**D 02 Bolest břicha epigastrická**

**D 03 Pálení žáhy**

**D 07 Porucha trávení, dyspepsie**

Rozuměj : obecné příznaky, které souvisí s horní částí zažívacího traktu

**D 08 Nadýmaní, říhání**

**D 09 Nevolnost, nauzea**

**D 10 Zvracení**

**D 14 Hematemesis**

**D 15 Meléna**

**D 26 Strach z rakoviny trávicího ústrojí**

Pokud se týká horní části zažívacího traktu

**D 27 Strach z jiné choroby trávicího traktu**

Pokud se týká horní části zažívacího traktu (např. vřed)

b) Kódy definující známý (předpokládaný) důvod obtíží :

**D 73 Gastroenteritis, předpokládaná infekční**

Pokud se týká (také) horní části zažívacího traktu

**D 74 Maligní novotvar žaludku**

**D 75 Maligní novotvar tlustého střeva**

**D 76 Maligní novotvar slinivky břišní**

**D 77 Jiný maligní novotvar trávicího ústrojí**

**D 84 Onemocnění jícnu**

**D 85 Duodenální vřed**

**D 86 Jiné peptické vředy**

**D 87 Porucha funkce žaludku**

**D 90 Hiátová hernie**

**D 98 Zánět žlučníku, žlučové kameny**

**D 99 Jiná onemocnění trávicího ústrojí**

Pacienti byli dále skórováni podle softwarové nabídky klasifikace DUSOI/WONCA. Paralelně byla sledována denní a celková návštěvnost praxe.

Prevalence konzultací v ordinacích PL, které se týkají obtíží se vztahem k horní části GIT je uváděna 5%. Proto předpokládané období sběru dat bylo 3-4 týdny, maximální perioda zařazování pacientů byla stanovena na 20 pracovních dnů.

K záznamům byl přímo využíván vytvořený softwarový nástroj a data byla v elektronické podobě odesílána do vyhodnocovacího centra.

Studie proběhla v květnu 2003.

**Výsledky :**

Z 12 registrujících lékařů bylo možné hodnotit výsledky u 8 lékařů. Lékaři měli v průměru 234 kontaktů týdně, tj. 47 konzultovaných pacientů denně. Z toho 16 (3 denně) kontaktů proběhlo při návštěvní službě.

Bylo zařazeno 125 pacientů, tedy zhruba polovina očekávaného počtu.

Jako vedoucí příznak u více jak poloviny pacientů s obtížemi se vztahem k horní části trávicího traktu (56%) byly hodnoceny bolesti břicha. Pyróza byla uvedena jako klíčový příznak jen u 10% pacientů s obtížemi se vztahem k horní části GIT.

U 73 % pacientů byly příznaky hodnoceny jako žádné, sporné nebo mírné. U 5% pacientů s obtížemi se vztahem k horní části GIT ( u šesti z 125 zařazených) byly příznaky hodnoceny jako závažné.

U 2 pacientů praktičtí lékaři rozhodli o odeslání ke konzultaci u specialisty.

Praktičtí lékaři očekávali u 75 % pacientů uspokojivé řešení problému léčbou nebo bez léčby, u pětiny pacientů měli lékaři o úspěchu léčby pochybnosti. U 5 % pacientů očekávali spíše špatnou odpověď na léčbu.

## Diskuse

Nedokončení studie 4 z 12 lékařů bylo způsobeno technickými problémy lékařů se zvládnutím softwarového nástroje a jeho nedokonalostí.

Pro pilotní studii také nebyl zvolen ideální námět, především pro obtížnou definici zkoumaného problému. To se promítlo i do celkového počtu zařazených pacientů.

Bolesti břicha byly vedoucím příznakem, který také ovlivňoval hodnocení závažnosti a další postup lékaře. Pálení žáhy se známou vysokou prevalencí v populaci není vnímáno pacienty ani lékaři jako závažný symptom.

V populaci konzultující praktické lékaře byly při hodnocení závažnosti symptomů a stavů podle klasifikace DUSOI/WONCA u popsáných obtíží jen u šesti pacientů příznaky hodnoceny jako závažné a je dva případy vyžadovaly konzultaci u specialisty.

Pochybnosti lékařů o úspěšnosti léčby byly jen u čtvrtiny pacientů

Věk 45 – 50 let je zlomovou hranicí v hodnocení individuálních rizik podle epidemiologie malignit v Evropě (karcinom jícnu, žaludku, kolorektální karcinom) a zlomovou věkovou hranicí v přístupu k symptomům

## Závěr

Pilotní studie závažnosti symptomů a stavů podle klasifikace DUSOI/WONCA ve všeobecné praxi potvrdila předpokládaný vysoký poměr pacientů, kteří se prezentují v praxi s nezávažnými stavy, které jsou z velké míry samolimitující. Tato skutečnost potvrzuje, že primární péče sehrává roli významného nárazníku, který musí selektovat pacienty pro předání specialistům. Pro primární péči také nelze aplikovat pravidla, která se uplatňují v ordinaci specialistů a v nemocnicích, kde jsou selektované soubory pacientů. Zároveň studie ukazuje, jak náročné je mezi záplavou banálních případů identifikovat ty, u kterých je specializované vyšetření plně indikované.

## Literatura

1. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10th revision) Geneva, World Health Organization, 1992
2. International Classification of Health Problems in Primary Care (ICHPPC). Chicago, World Organization National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners (Family Physicians (WONCA) / American Hospital Association (AHA), 1975
3. ICHPPC-2 (International Classification of Health Problems in Primary Care). Oxford, Oxford University Press, 1979
4. ICHPPC-2-Defined: International Classification of Health Problems in Primary Care, 3rd edition, Oxford, Oxford University Press, 1983
5. Meads, S. The WHO Reason for Encounter classification. WHO Chronicle 1983; 37(5): 159-162
6. Lamberts H, Meads S, and Wood M. Classification of reasons why persons seek primary care: pilot study of a new system. Public Health Rep. 1984; 99: 597-605.



7. Lamberts H, Meads S, and Wood M. Results of the international field trial with the Reason for Encounter Classification (RFEC). *Med. Sociale Preventive* 1985; 30: 80-87
8. Lamberts H, Meads S, and Wood M. Results of the field trial with the Reason for Encounter Classification (RFEC). In: Coe R A, Protti A J, and Scherner J R (ed.) *Role of Informatics in Health Data Coding and Classification Systems*. Amsterdam, Elsevier/JFIP-JMIA, 1985
9. Bentsen B. G. International Classification of Primary Care. *Scand. J. Prim. Health Care* 1986; 4: 43-56
10. Lamberts H, Wood M, Hofmans-Okkes I (ed.) *The international Classification of Primary Care in the European Community: with Multi-Language Layer*. Oxford, Oxford University Press, 1993
11. Lamberts H and Wood M (ed.). *ICPC: International Classification of Primary Care*. Oxford, Oxford University Press, 1987
12. Hofmans-Okkes I M and Lamberts H. The International Classification of Primary Care (ICPC): new applications in research and computer based patient records in family practice. *Fam. Pract.* 1996; 13: 294-302
13. Wood M, Lamberts H, Meijer J S, and Hofmans-Okkes I M. The conversion between ICPC and ICD-10: requirements for a family of classification systems in International Classification of Primary Care in the European Community: with Multi-Language Layer. Oxford, Oxford University Press, 1993: 18-24
14. Bentzen N (ed.) An International glossary for general / family practice. *Fam. Pract.* 1995, 12: 341-369
15. Nylenna, M. Why do our patients see us? A study of reason of encounter in general practice. *Scand. J. Prim. Health Care* 1985; 3: 155-162
16. Parkerson G R Jr, Broadhead W E, and Tse C-K J. The Duke Severity of Illness Checklist (DUSOI) for measurement of severity and comorbidity. *J. Clin. Epidemiol.* 193; 46: 379-393
17. Parkerson G R Jr, Bridges-Webb C, Gervas J, Hofmans-Okkes I, Lamberts H, Fromm J, Fischer G, Meyoom-de Jong B, Klinkman M, and Maeseneer J. Classification of severity of health problems in family/general practice: an international field trial. *Fam. Pract.* 1996; 13: 303-309
18. WONCA Classification Committee. *Functional status in primary care*. New York, Springer, 1990
19. Nelson E C, Wasson J, Kirk j, et al. Assessment of function in routine clinical practice. Description of the COOP chart method and preliminary findings. *J. Chron. Dis.* 1987; 40 (Suppl. 1): 55s – 64s
20. Parkerson G R Jr, Broadhead W E, and Tse C-K J. The Duke Health Profile, a 17-item measure of health and dysfunction. *Med. Care* 1990; 1056 – 1072
21. Bentsen B, Natvig B, Winnem M. Assessment of own functional capacity. COOP-WONCA charts in clinical work and research (in Norwegian, English summary). *Tidssk. Nor. Laegeforen.* 1997; 1790-93

### 3.2. Riziko a prevence gastropatií z nesteroidních antiflogistik a kyseliny acetylsalicylové

Seifert B.

Ústav všeobecného lékařství I.LFUK v Praze

*Seifert, B., Riziko a prevence gastropatií z nesteroidních antiflogistik a kyseliny acetylsalicylové, Interní medicína 37, 2005, č. 4, str. 170 - 173*

**Nesteroidní antiflogistika (antirevmatika, NSAID)** patří k nejpředepisovanějším lékům vůbec. Zároveň jsou, vzhledem k volnému prodeji některých skupin NSAID, často pacienti považováni za běžné léky na léčbu bolesti, a to nejen revmatického původu. Také vzrůstá počet pacientů, kteří z důvodů kardiovaskulární nebo neurovaskulární prevence berou pravidelně **kyselinu acetylsalicylovou (ASA)**.

Nežádoucí účinky NSAID a ASA zasahují do různých systémů, ale nejvýznamnější je působení na trávicí trakt. Absolutní riziko nežádoucích účinků těchto léků na trávicí trakt není velké, ale vzhledem k obrovskému počtu exponovaných se jedná o závažný a stále více alarmující problém, který musí být vnímán zejména praktickými lékaři, ale i revmatology, internisty, ortopedy, neurology a dalšími lékaři.

V současné době existuje účinná a široce dostupná profylaxe pro osoby v riziku, podložená vědeckými daty, která je součástí strategie prevence a léčby gastropatií z nesteroidních antirevmatik, popsané v aktualizovaném doporučeném postupu Společnosti všeobecného lékařství a Gastroenterologické společnosti ČLS JEP<sup>1</sup>.

### **Poznámky k epidemiologii**

Praktický lékař registruje v průměru 200 pacientů s degenerativními nebo zánětlivými změnami pohybového aparátu. Polovina z nich užívá nesteroidní antirevmatika více jak 2 měsíce v roce. Sedm z deseti osob nad 65 let užívá alespoň jednou týdně NSAID. 3-5% z osob, užívajících NSAID, má trávicí obtíže. Jiné prameny udávají, že až u 50% pacientů se vyskytne během užívání intolerance k NSAID<sup>2</sup>. U nemocných, pravidelně užívajících NSAID, se najdou v endoskopickém obraze až v 50% eroze, v 15-25% ulcerace<sup>3</sup>. Závažné komplikace (krvácení, komplikované vředy) postihnou 1-2% pacientů. Riziko závažné gastrointestinální komplikace (perforace, vřed, krvácení) je u pacientů užívajících NSAID více jak pětkrát vyšší, než při užívání placebo<sup>4</sup>. Podle systematické analýzy 43 studií, provedených na více jak milionech pacientů<sup>5</sup> lze předpokládat, že v souboru pacientů všeobecné praxe, užívajících 2 měsíce a déle NSAID, budou mít 1-2 symptomatický vřed, až u 25 pacientů bychom našli eroze nebo ulcerace při endoskopii a v jednom až dvou případech čeká naše pacienty krvácení, které si vyžádá hospitalizaci. Každý pátý až desátý praktický lékař ztratí během roku pacienta na krvácivou komplikaci.

Nežádoucí účinky se projevují i distálně od duodena. Podíl projevů nežádoucích gastrointestinálních účinků NSAID a ASA na dolní část trávicího traktu byl popsán jako 39% u studie s Naproxenem (0,89 případů na 100 pacientů a rok) a 43% u studie s Rofecoxibem (0,41 případů na 100 pacientů a rok)<sup>6</sup>.

Roční mortalita způsobená komplikacemi užívání NSAID a ASA je podle amerických dat stejná jako u asthma bronchiale nebo u rakoviny děložního čípku.

V zemích západní Evropy počet hospitalizací pro NSA-podmíněné gastrointestinální komplikace v současné době klesá. Pravděpodobně jde o výsledek důsledné edukace lékařů v této oblasti, používání nových méně toxických NSA, alternativní léčby analgetiky jiného typu a zaváděné účinné profylaxe.

### **Patogeneze NSAID gastropatie**

NSAID mohou způsobit nežádoucí účinky zejména gastrointestinální, kardiovaskulární nebo renální. Toto riziko je všeobecně zvýšeno u osob starších 65-ti let.

Nežádoucí účinky NSAID na trávicí trakt zahrnují kromě hepatocelulárního poškození, detekovatelného elevací aminotransferáz, především gastro a enterokolopatie. Vznikají systémovým působením přes inhibici prostaglandin cyklooxygenázy (COX), která v důsledku přináší inhibici syntézy prostaglandinů. Riziko vzniku nežádoucích účinků není tedy ovlivněno způsobem podání léku.

NSAID ovlivňují i dolní část trávicího traktu. Mohou způsobovat zánět a ovlivňovat permeabilitu stěny tenkého a tlustého střeva, způsobit strikturu, krvácení nebo perforaci.

Za nežádoucí účinky je odpovědná především inhibice COX-1 izoformy, která stimuluje sekreci ochranných prostaglandinů, zatímco COX-2 izoforma zajišťuje protizánětlivý účinek NSAID. Podle poměru inhibice obou forem se liší klasická NSAID, preferenční COX-2 a specifické COX-2 inhibitory.

Riziko gastropatie u klasických NSAID stoupá od Ibuprofenu, přes Diclofenac, kyselina acetylsalicylovou, indomethacin až po ketoprofen. Kyselina acetylsalicylová (ASA) je silným COX-1 inhibitorem. Nežádoucí účinky mohou vzniknout po jakékoliv dávce ASA. U preferenčních COX-2 inhibitorů (Nimesulid, Meloxicam, Nabumeton) je riziko sníženo o 15-20%. U specifických COX-2 inhibitorů (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib)

je riziko gastropatie sníženo až na polovinu. Slibná perspektiva COX-2 inhibitorů byla v současné době znejistěna zjištěním závažných kardiovaskulárních vedlejších účinků u rofecoxibu, které vedly k jeho bleskovému stažení z lékového trhu. Rizika ostatních coxibů (celecoxibu, parecoxibu, valdecoxibu, etoricoxibu a lumiracoxibu) jsou přehodnocována evropskou lékovou agenturou EMEA.

### **Klinické projevy**

81% hospitalizovaných s komplikacemi po užívání NSAID nemá v anamnéze předchozí gastrointestinální symptomatologii. Je třeba zdůraznit, že život ohrožující komplikace může být první známkou NSAID nebo ASA gastropatie.

Klinické projevy intolerance nebo gastropatie z NSAID jsou pestré. Mohou zahrnovat diskomfort v epigastriu, pyrózu, nechutenství, říhání, nauseu a zvracení i typickou bolest při peptickém vředu. Klinickým projevem může být sideropenická anemie, podmíněná vleklymi krevními ztrátami z žaludečních lézí.

Zatímco vředy, způsobené infekcí *Helicobacter pylori* jsou nejčastěji duodenální, v terénu nízkého pH a vyznačují se charakteristickou symptomatologií, vředy po užívání NSAID jsou primárně žaludeční, v terénu vyššího pH a obvykle dlouho asymptomatické. Potlačení acidity je efektivní v prevenci duodenálních vředů ale má menší účinek u vředů žaludečních.

Pro postup lékaře není symptomatologie, která často nekoreluje se závažností organického nálezu, dobrým vodítkem. I když pacienti, kteří udávají při léčbě NSAID dyspeptické obtíže, mají větší pravděpodobnost vředu, než ti bez dyspepsie. U každého pacienta na NSAID nebo ASA, který udává dyspeptické potíže, je potřeba na možnost gastropatie myslet, pokud možno léky vysadit nebo nahradit bezpečnější alternativou, zvážit profylaxi a volit raději včasnou gastroskopii.

### **Diagnostika**

Při anamnéze jsou důležité cílené otázky na užívání léků. Řada pacientů nepovažuje brání kyseliny acetylosalicylové a jiných volně prodejných léků za důležitou informaci. Je třeba pátrat po NSAID a dalších lécích nasazených jinými specialisty (kortikoidy, antikoagulantia, antiagregancia, antidepresiva).

Pro diagnózu gastropatie je klíčová endoskopie horní části trávicí trubice, přestože neexistuje charakteristický endoskopický nález pro tuto jednotku. Nacházejí se slizniční petechie, hemoragické eroze a peptické vředy žaludku a duodena, častěji mnohočetné, atypicky lokalizované. Makroskopické změny ale nemusí být přítomny. Ostatní vyšetření jako RTG žaludku nebo sonografie mají jen diferenciatně diagnostickou hodnotu.

### **Hodnocení individuálních rizik gastropatie z NSAID a ASA**

Pro postup lékaře, předepisujícího NSAID nebo ASA, je rozhodující hledání a vyhodnocení rizikových faktorů gastropatie u individuálního pacienta. Rizikové faktory jsou uvedeny v tabulce č. 6.

Z některých starších studií vyplývalo, že riziko vedlejších účinků NSAID je nejvyšší v prvních třech měsících podávání. Podle současných poznatků narůstá riziko lineárně v prvním roce podávání a pak zůstává konstantní<sup>7</sup>. Zvyšující se dávka NSAID zvyšuje riziko komplikací ze strany GIT.

**Tabulka č. 6****Rizikové faktory gastropatie z NSAID/ASA**

1. Užívání NSAID ve vysokých dávkách, zejména jde-li o klasické přípravky.
2. Peptický vřed v anamnéze (podezřelá je i pozitivní vředová rodinná anamnéza).
3. Anamnéza krvácení do horní části trávicí trubice.
4. Vyšší věk (od 65 r., ale již ve věku 50-64 r. je zaznamenán trojnásobný vzestup krvácení z peptického vředu ve srovnání se souborem mladých).
5. Nemocní s nespecifickými záněty, proktokolitidou a M.Crohn.
6. NSAID v kombinaci s kys. acetylsalicylovou (v jakékoliv dávce) nebo s kortikosteroidy.
7. Léčba antikoagulačními přípravky, zejména u osob vyššího věku.
8. Léčení dvěma (a více) lékaři, kteří se vzájemně neinformují.
9. Kouření a abusus alkohol.

**Helicobacter pylori a NSAID/ASA**

Přítomnost infekce *Helicobacter pylori*, stejně jako užívání neselektivních NSAID, zvyšují jako nezávislé faktory pětikrát riziko peptického vředu. Oba faktory působí nezávisle i na zvýšení rizika krvácení do horní části trávicího traktu. Pokud jsou oba přítomny, riziko krvácení je šestkrát vyšší oproti nerizikové populaci. V jednotlivých případech však není možné rozhodnout, zda přítomnost helicobakterové infekce bude vznik vředu podporovat nebo naopak tuto pravděpodobnost snižovat. Spíše převládá názor, že u osob dlouhodobě léčených NSAID nebo ASA, zejména rizikových, by měl být *H.pylori* eradikován<sup>8</sup>.

**Užívání malých dávek ASA v kardiovaskulární prevenci**

Malé dávky ASA jsou široce používány k prevenci trombotických komplikací cévních onemocnění. Již v dávkách do 100mg působí ASA selektivní inhibici syntézy tromboxanu. Existují silné důkazy pro to, že ASA snižuje riziko infarktu myokardu i náhlé smrti při infarktu myokardu, stejně jako riziko trombotické ischemické cévní příhody u rizikových pacientů. Terapie ASA je ale spojena s dvojnásobným až trojnásobným zvýšením rizika krvácení, zvláště krvácení do trávicího traktu, a to bez ohledu na povrchní úpravu tablet<sup>9</sup>. Tato skutečnost nás nutí zvažovat poměr rizika a přínosu podávání ASA. Důkazy pro benefit ASA existují pro pacienty v sekundární prevenci, nikoliv pro prevenci primární. Meta-analýza dostupných studií v této oblasti ukazuje, že absolutní přínos užívání ASA pro pacienta je přímo úměrný absolutnímu riziku kardiovaskulárního onemocnění<sup>10</sup>.

Rizikové faktory pro gastrointestinální krvácení po ASA nejsou přesně definovány, ale anamnéza peptického vředu, infekce *Helicobacter pylori* a současné podávání NSAID a antikoagulačních dále zvyšují riziko. Incidenci krvácivých příhod i jejich riziko snižuje eradikace *H.pylori* i současné podávání blokátorů protonové pumpy (PPI). Tato oblast vyžaduje další studie.

Pro doporučení k bezpečnému dlouhodobému preventivnímu podávání ASA s ohledem na nežádoucí účinky na GIT neexistuje dostatek přímých důkazů, ale odborníci odvozují přístup z poznatků ze studií s krátkodobým podáním ASA nebo ze studií s dlouhodobým podáváním NSAID.

Pacienti bez rizikových faktorů mohou užívat dlouhodobě malé dávky ASA (do 100mg) bez dalších opatření.

U pacientů s dvěma a více rizikovými faktory by měla být zvažována protektivní strategie. U pacientů se zhojeným vředem s indikací k dalšímu podávání ASA (angina pectoris) je indikováno podávání blokátorů protonové pumpy jako ko-preskripce.

NSAID způsobují reversibilní inhibici destičkové aktivity, a proto nenahradí ASA. V praxi jsou tak často používány společně a jejich nežádoucí účinky na trávicí trakt se potencují. Bezpečnější alternativou je kombinace selektivních NSAID – coxibů a ASA, případně s protekcí PPI. Je třeba si ale uvědomit, že současné užívání malých dávek ASA ruší všechny nebo přinejmenším některé výhody užívání COX-2 inhibitorů. Výsledkem je míra rizika gastropatie srovnatelná s užíváním ibuprofenu.

### **Další účinky NSAID a ASA**

Užívání ASA a/nebo NSAID pravděpodobně snižuje riziko kolorektálního karcinomu, stejně jako rakoviny žaludku a jícnu. Toto tvrzení je podloženo celou řadou epidemiologických šetření, ale nikoliv kontrolovaných intervenčních studií.

Naproti tomu existují nové studie, které poukazují na to, že pozitivní efekt ASA a NSAID na rakovinu zažívacího traktu může být negativně vyvážen zvýšením výskytu rakoviny prostaty a pankreatu. Dalším problémem je, že optimální profylaktická dávka ASA, ve studiích ukázaná jako účinná, je již méně bezpečná a překračuje dávku 100mg denně.

Nepřesvědčivé důkazy jsou zatím o tom, že dlouhodobá léčba ASA nebo NSAID snižuje riziko vzniku Alzheimerovy choroby.

### **Prevence gastropatie z NSAID a ASA**

Přítomnost některého z výše uvedených rizikových faktorů gastropatie nebo jejich kombinace, stejně jako přítomnost projevů intolerance léku by měla být pro lékaře důvodem pro zvážení :

- a) nezbytnosti podání NSAID v dané indikaci
- b) zvážení alternativní léčby bolesti (paracetamol, tramadol, fyzikální léčba, lokální léčba)
- c) je-li podání NSAID nezbytné, pak zrevidování dávky a doby podávání, event. přednost bezpečnějšímu COX-2 preferenčnímu nebo COX-2 selektivnímu preparátu, případně potencování malé dávky NSAID paracetamolem
- d) profylaxe formou ko-preskripce PPI

**Paracetamol** je vhodnou alternativou pro pacienty s mírnou a střední bolestí, s rizikem gastrointestinálních komplikací při léčbě NSA. Může být hepatotoxický při překročení léčebné dávky 150mg /kg váhy a může zhoršovat renální funkce u rizikových pacientů. V řadě případů se uplatní v léčbě bolesti Tramadol.

V praxi je ale celá řada pacientů, kteří se bez léčby nesteroidními antirevmatiky neobejdou nebo pro které je užívání ASA v sekundární prevenci významné. Navíc pro mnoho pacientů je indikováno podání těchto léků v kombinaci nebo společně s kortikoidy, antidepresivy nebo antikoagulační léčbou. Pacienti této skupiny jsou pak nejohroženější skupinou pro vznik gastropatie a je pro ně třeba hledat řešení.

Redukce vážných GIT komplikací byla prokázána ve studiích s podáváním H<sub>2</sub> - blokátorů, misoprostolu a PPI. *Misoprostol* je lék ze skupiny syntetických prostaglandinů, tedy slizniční protektivum. Pomáhá zhojit NSA-podmíněné vředy a je efektivním profylaktickým lékem. Jeho podání je ale spojeno s častými vedlejšími účinky, zejména s výskytem průjmu. U nás je registrován, ale pro praktické lékaře je nedostupný.

Jestliže je indikována profylaxe ke snížení rizika vředu podmíněného NSAID nebo ASA a jeho komplikací, jsou lékem volby pro praktické lékaře blokátory protonové pumpy (u nás omeprazol, lansoprazol), v obvyklé ranní dávce (např. omeprazol 20mg). Blokátory protonové pumpy ovšem nezabrání nežádoucím účinkům na trávicí trakt pod hranicí duodena.

V praxi je ještě používána antisekreční profylaxe blokátory H<sub>2</sub> receptorů. Recentní studie i závěry pracovních skupin se shodují v tom, že to je přístup selhávající a alibistický.

Vzhledem ke své omezené účinnosti může být dokonce nebezpečný, protože medikace může potlačit varovné symptomy bez ovlivnění rizika vážných komplikací. Pacientovi i lékaři může dát falešný pocit bezpečí, vedoucí třeba k důraznější medikaci NSA. Studie ARAMIS např. prokázala, že ze skupiny pacientů, kteří nikdy neudávali nežádoucí gastrointestinální účinky, právě ti, kteří měli profylaktickou medikaci (antacida, cimetidine, ranitidin, sucralfat, famotidin) byli dvakrát častěji hospitalizováni pro NSA-způsobené GIT komplikace než pacienti bez profylaktické medikace. Blokátory protonové pumpy brání žaludek a duodenum podstatně lépe než blokátory H<sub>2</sub> receptorů.

V léčbě již vzniklé gastropatie z NSAID nebo ASA je postupem volby antisekreční léčba blokátory protonové pumpy. U peptického vředu při užívání NSAID je v případě positivity infekce H.pylori indikována eradikace, ale sama o sobě nestačí k vyhojení a k prevenci relapsu u těchto pacientů.

Pacient s peptickým vředem v anamnéze, který musí užívat NSAID, by měl mít profylaktickou terapii. Misoprostol a inhibitor protonové pumpy (PPI) jsou rovnocenné volby, ale v naší praxi se nejvíce uplatní omeprazol. Další alternativou je převedení pacienta na COX-2 specifická NSAID. Pro pacienty ve vysokém riziku gastropatie (např. peptický vřed nebo krvácivá komplikace při užívání NSAID v anamnéze) je indikováno podání coxibu v kombinaci s blokátorem protonové pumpy.

## Závěr

Riziko komplikací z užívání nesteroidních antirevmatik a kyseliny acetylsalicylové lze snížit několika způsoby. Na prvním místě se jedná o působení na laickou veřejnost a to jak při klinických kontaktech v ordinacích, tak poskytnutím informací prostřednictvím médií. Významnou roli sehrává mezioborová spolupráce a úroveň výměny informací, zejména mezi revmatology, ortopedy, neurology, gastroenterology a praktickými lékaři. Nejvyšší díl odpovědnosti zůstává na praktických lékařích, kteří shromažďují nejvíce informací o nemocných a také nejčastěji NSAID a ASA předepisují. Shrnutí klíčových bodů pro praxi přináší tabulka č.7.

**Tabulka č. 7**

### **Shrnutí pro praxi**

- U pacientů užívajících NSAID nespolehejte na dyspeptické obtíže jako varovný signál hrozící gastropatie a závažných komplikací.
- Zvažujte individuální riziko gastropatie u pacientů při podávání NSAID a ASA a zejména jejich kombinací, případně i s dalšími léky (antikoagulancia, antidepressiva, kortikoidy).
- Zvažte alternativy léčby bolesti (paracetamol, tramadol, nefarmakologická léčba) a pokud nepřicházejí v úvahu, u rizikových pacientů s NSAID indikujte profylaxi blokátory protonové pumpy.
- Uvědomte si, že preferenční i selektivní COX-2 inhibitory riziko gastropatie snižují, ale neeliminují a že současné užívání malých dávek ASA ruší všechny nebo přinejmenším některé výhody užívání COX-2 inhibitorů.
- U pacientů ve vysokém riziku gastropatie zvažujte kombinaci koxibů a blokátorů protonové pumpy.
- U rizikových pacientů, užívajících dlouhodobě NSAID nebo ASA, v případě positivity infekce Helicobacter pylori zvažte eradikační léčbu.

## Literatura

1. Dítě P., Seifert B. et al Prevence a léčba gastropatie z nesteroidních antirevmatik, Čes a slov.Gastroent. a Hepatol., 2004, roč.58,č.4,s.148-150
2. Singh, Ramey: NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective--1997. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. J. Rheumatol 1998; 51(suppl.):8-16
3. Silverstein et al: Misoprostol Reduces Serious Gastrointestinal Complications in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial., Ann Intern Med 1995; 123: 241-249
4. Tramer et al: Quantitative estimation of rare adverse effects which follow a biological progression - a new model applied to chronic NSAID use., Pain 2000; 85: 169-182
5. Ofman et al: A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs,J Rheumatol 2002; 29:804-812
6. Laine et al:Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use, Gastroenterology 2003; 124: 288-292
7. Bombardier et al: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis, N Engl J Med 2000; 343:1520-1528
8. Malfertheiner, P. et al. Current concepts in the management of Helicobacter infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment. Pharmacol. Ther., 2002, roč. 16, s. 167-180
9. Serrano et al: Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases, Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1945-1953
10. Eidelman et al: An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease., Arch Intern Med 2003; 163:2006-2010

### 3.3. Hodnocení rizik organicity a malignity u pacientů s obtížemi se vztahem k trávicímu traktu v primární péči

Při každé konzultaci hodnotí praktický lékař individuální riziko závažného onemocnění pacienta, vztažené k problému, který prezentuje. Zvažování individuálních rizik je případem každé konzultace na gastroenterologické téma. Praktického lékaře konzultuje velký neselektovaný soubor pacientů se záplavou banálních a obvykle samolimitujících onemocnění. Některé pacienty přivádí strach z vážného onemocnění a mají potřebu ujištění, někteří mají strach z choroby mimo trávicí trakt (srdce a reflux), někteří se obávají uplatnění svých rodinných dispozic (vřed, nádor), jiní somatizují psychosociální problémy a jiní se prostě necítí dobře a chtějí pomoci. Mezi těmito pacienty ale jsou nebo mohou být také pacienti s peptickým vředem, Barretovým jícnem, rakovinou žaludku nebo střev. Praktický lékař má obvykle krátký čas na rozhodování a minimální paletu diagnostických prostředků. Na rozdíl od praktického lékaře vidí specialista jen asi 5-10% z těchto pacientů. Z toho vyplývá, že v jeho selektovaném souboru bude incidence závažných nálezů v pozadí obtíží 10 - 20krát vyšší. Na rozdíl od převažujícího empirického přístupu praktického lékaře, specialista je orientován na odhalení diagnózy a prakticky každého pacienta podrobí endoskopickému vyšetření. Praktický lékař je pacientovi blíže a do jeho rozhodování se promítá znalost pacienta a zvažování priorit, kterými jsou kvalita života, hodnoty a preference pacienta.

Vysoká prevalence obtíží se vztahem k trávicímu traktu neumožňuje ani teoreticky, a to ani v zemích s dobrou dostupností endoskopie, jako je tomu v České republice, podrobit všechny pacienty vyšetření, směřující k exaktnímu stanovení diagnózy. Proto se ve světě hledají na pomoc lékařům primární péče algoritmy postupů a bezpečných empirických nebo semidiagnostických řešení pro tyto pacienty. Ukazuje se, že tyto algoritmy nelze vytvářet jako universální, a to ani v rámci Evropy, vzhledem k rozdílnostem v epidemiologii chorob,

(např. profylaxí gastropatie z nesteroidních antirevmatik) nebo provádět opatření pro včasný záchyt onemocnění (screeningový program u kolorektálního karcinomu).

Hodnocení individuálních rizik u pacientů souvisí i s vytvářením doporučených postupů a se strategií pro praxi. Praktický lékař by se ve své léčebně-preventivní činnosti neměl nechat tlačit k „defenzivní medicíně“, tedy rozesílání pacientů na různá vyšetření včetně invazivních „jen tak pro jistotu“. Každá indikace by měla být výsledkem racionální úvahy, vycházející ze zhodnocení klinické situace, zkušeností lékaře a příslušného doporučení (medicínského důkazu), s ohledem na místní (národní) epidemiologická data.

### **Epidemiologické poznámky**

Obtíže se vztahem k trávicímu ústrojí mají vysokou prevalenci v populaci a z větší části samolimitující charakter. Výsledky epidemiologických studií ukazují, že přibližně jen čtvrtina pacientů konzultuje pro tyto obtíže během svého života lékaře. Přesto tyto problémy tvoří až 10% všech konzultací praktického lékaře. Přibližně polovina případů připadá na obtíže se vztahem k horní části trávicího traktu, polovina na obtíže dolní části traktu. U části obtíží, zejména funkčního rázu, je odlišení podle symptomatologie obtížné. Role praktického lékaře spočívá především v úloze rozpoznat v záplavě často banálních obtíží onemocnění závažné, tedy ve zhodnocení individuálního rizika organických abnormalit na podkladě rozboru anamnézy, symptomů a objektivních známek na straně jedné a znalosti epidemiologických dat na straně druhé. Perspektiva praktického lékaře je odlišná od pohledu specialisty, který vnímá jinou prevalenci závažných stavů. I v souboru pacientů odeslaných k endoskopickým vyšetřením je v pozadí problému identifikována organická příčina (např. peptický vřed, refluxní ezofagitida, nespecifické střevní záněty, nádory) jen asi v 30-45% a u více než poloviny vyšetřených mají obtíže funkční charakter<sup>8</sup>.

Mezi trendy v gastroenterologii patří ubývání peptických vředů gastroduodena, relativní přibývání *H pylori* negativních vředů, ubývání rakoviny žaludku, navýšení počtu případů rakoviny jícnu, vysoká incidence rakoviny tlustého střeva konečníku a přibývání nespecifických střevních zánětů. Česká republika patří mezi vyspělými zeměmi mezi ty s vyšší nemocností i úmrtností na rakovinu. Známá je naše priorita ve výskytu rakoviny tlustého střeva a konečníku, přední místo zaujímáme i ve výskytu nádorů ledvin a žlučových cest. Ve výskytu nádorů dochází ke změnám, pro která nemáme jasná vysvětlení. Pro ilustraci nádorové epidemiologie trávicího traktu autor zvolil data z roku 2000<sup>9</sup>.

### **Riziko onemocnění jícnu**

Na onemocnění jícnu myslíme především při refluxních obtížích, tedy při pálení žáhy a regurgitaci žaludečního obsahu do jícnu. Anamnestický údaj těchto dvou hlavních příznaků je velmi dobrým předpovědním ukazatelem (prediktivní hodnotou) pro správnou diagnózu refluxní choroby jícnu: frekventní pyróza (dvakrát týdně nebo častěji) a regurgitace určují správnou diagnózu refluxní choroby jícnu v 89 %, resp. 95 %. Přítomnost těchto dvou hlavních symptomů v kombinaci s pozitivním endoskopickým nálezem refluxní esofagitidy jsou pro refluxní chorobu vysoce specifické (97 %). Normální endoskopický nález však refluxní chorobu jícnu nevylučuje, endoskopie je normální u poloviny nemocných s refluxní chorobou jícnu.<sup>8</sup> Riziko terapeutického pokusu nebo inciální terapie omeprazolem, je minimální. K endoskopickému vyšetření jsou indikováni jen pacienti nejasní, složití a komplikovaní, dále osoby neodpovídající na adekvátní léčbu a nemocní s alarmujícími příznaky, při odynofagii a dysfagii. Riziko vzniku Barretova jícnu, komplikace refluxní choroby jícnu, která je prekancerózou, přichází u 10-20% pacientů s dlouhodobou anamnézou refluxní choroby jícnu (trvajících déle než 15 let). Proto je doporučeno provedení endoskopie u pacientů starších 50 let, kteří mají refluxní potíže déle než 20 roků a dosud nebyli gastroenterologem vyšetřeni. Pacienti s již zjištěným Barretovým jícnem jsou



dispenzarizování gastroenterologem a obvykle 1-3 letých intervalech absolvují kontrolní endoskopii. Na efektivitu dispenzarizace Barretova jícnu nejsou ve světě jednotné názory. Jedním z důvodů je to, že pacienti se obvykle maligního zvratu Barretova jícnu nedožijí.

Přílišná obava z rakoviny jícnu nemá epidemiologické opodstatnění. V České republice bylo v roce 2000 hlášeno 380 případů rakoviny jícnu, z toho jen 49 u osob od 30 do 50 let věku. U mladších se nádor nevyskytl. Poměr ve výskytu u mužů a žen je 3:1, u žen do 45-ti let se nádor prakticky nevyskytuje. Největší výskyt je ve věkové skupině 70 - 74 let. U mladších 30 let se nádor v roce 2000 nevyskytl. Kouření a alkohol zvyšují riziko vzniku karcinomu jícnu.

### **Riziko onemocnění žaludku.**

Jak výše popsáno, ubývá peptických vředů gastroduodena a relativně přibývá *H pylori* negativních vředů. Kvalifikovaný odhad předpokládá kumulativní prevalenci peptického vředu v české populaci 5-10%. Dle ústního sdělení v sestavách profesora Dítě a Hepa z brněnské gastroenterologické kliniky FN Bohunice je peptický vřed odhalen v posledních letech asi u 6-11% pacientů odeslaných s dyspeptickými obtížemi ke gastrokopii. V sestavě endoskopovaných v projektu METRO<sup>10</sup> byl výskyt peptického vředu 8%. Strategie *test & treat* není doporučena. Pro diagnózu vředu je endoskopie nezbytná a při podezření na vřed je také vždy indikovaná. Pozitivita *H pylori* a přítomnost vředu je absolutní indikací eradikační léčby. Po zjištění žaludečního vředu se pacient dostává do dispenzarizace, nad kterou bdí praktický lékař i specialista. Zvláštní pozornost zasluhují pacienti na terapii nesteroidními antiflogistiky (NSAID), kyselinou acetylsalicylovou (ASA), antikoagulancii nebo jejich kombinacemi, a to zvláště, mají-li anamnézu vředové choroby.

Výskyt **rakoviny žaludku** poklesl za třicet let na polovinu. Zatímco v roce 1980 byla incidence 32,4 na 100 000 mužů (u žen 21,5), v roce 2000 to bylo 18,9 (13,5). Ve věkové skupině do 50 let věku bylo odhaleno 141 případů v celé ČR s mírnou převahou mužského pohlaví. V letech 1976-2000 zemřelo 55420 osob na rakovinu žaludku, z nich 1659 (2,9%) bylo mladších 45 let. K 31.12.2000 žilo 4055 osob s rakovinou žaludku, z nich 149 (3,7%) bylo mladších 45 let. Ke snížení incidence rakoviny žaludku mohla přispět medicína dostupností gastrokopie, schopnou odhalit časná stadia nádoru, eradikaci infekce *Helicobacter pylori* nebo nadužíváním ATB. Vliv se přisuzuje změnám ve výživě, poklesem příjmu látek typu nitrosaminů nebo rozumnější konzumaci alkoholu a celkovému zlepšení životního stylu.

**Nádory tlustého střeva, konečníku a řiti** se nemusí, ale v pokročilých případech mohou, prezentovat horní dyspeptickou symptomologií. V roce 2000 bylo zachyceno 7459 nových případů diagnóz C18-C21. Poměr pohlaví byl 56:44 ve prospěch mužů. Pod věkovou hranicí 50 let bylo 492 případů, tj. 6,5%.

### **Nádory jater, žlučníku a pankreatu**

V roce 2000 bylo hlášeno 796 případů nádoru jater (z toho 42 případů do 50 let), 652 případů nádoru žlučníku (18) a 1494 případů rakoviny pankreatu (84).

### **Závěr**

Riziko peptického vředu v populaci pacientů s horní dyspepsií je asi 10%. Je vyšší u pacientů užívajících nesteroidní antiflogistika nebo ASA. Endoskopické změny u pacientů s refluxní chorobou se najdou u necelé poloviny postižených. Riziko Barretova jícnu je 10% u pacientů s dlouhou anamnézou refluxní choroby.

Celkem bylo v České republice v roce 2000 zachyceno 12 671 zhoubných nádorů trávicího traktu, z nichž téměř 60% připadá na karcinom tlustého střeva a konečníku. V 826 případech se jednalo o osoby mladší 50 let, v 60% byl karcinom lokalizován v kolorektální oblasti. V průměrném registru praktického lékaře v České republice budou

během jednoho roku odhaleni v průměru 2-3 pacienti se zhoubným nádorem GIT. Z počtu pravděpodobnosti vyplývá, že se praktický lékař během své 30 leté kariéry setká asi 5 krát s gastrointestinálním nádorem u pacienta mladšího 50 let, z toho jen dvakrát lokalizovaným mimo kolorektální oblast.

## Literatura

1. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G, Asaka M, Bazzoli F, Birkner B, Bureš J, Burette A, Bytzer P, Castro L, Culhane A, de Boer W, De Korwin J, De Koster E, de Wit N, Deltenre M, Dent J, Di Mario F, Dragosics B, Färkkilä M, Forman D, Freston J, Gasbarrini G, Goh K, Graham D, Hameeteman W, Hawkey C, Hirschl A, Hunt R, Jaup B, Kimura K, Kist M, Klotz P, Koletzko S, Kuipers E, Labenz J, Ladas S, Lam SK, Lauritsen K, Lerang F, Lionis C, Loft D, Louw J, McColl K, Mendonca-Santos J, Michetti P, Misiewicz J, Mössner J, Niv Y, Nowak A, Parajés-García J, Pilotto A, Pounder R, Quina M, Rác I, Rauws E, Rodrigo Saez L, Rokkas T, Segal I, Seifert B, Sipponen P, Sjolundh C, Solcia E, Stockbrügger R, Sung J, Surrenti C, Tulassay Z, Unge P, Vaira D, Vakil N, Veldhuyzen van Zanten S, Wadström T. Current concepts in the management of
2. Bureš J, Dítě P., Charvátová E., Jirásek V., Koudelka T., Lukáš K., Seifert B., Vojtíšková J., Aktualizované doporučené postupy pro praktické lékaře v gastroenterologii, Petronius 2003, ISBN 80-239-1677-7
3. de Wit N.J., Mendive J., Seifert B., Cardin F., Rubin G. Guidelines on the management of H.pylori in primary care : development of an implementation strategy. Family Practice 2000,17:S27-S32
4. EUGW Madrid 2003, Sborník abstrakt
5. Numans ME, de Wit NJ, Geerdes RHM, Muris JWM, Starmans R, Postema P., et al. Dutch College of General Practitioners : Guidelines on Dyspepsia. Huisarts wet 1996;39, 565-77
6. Quartero AO, Numans, De Melker, de Wit . One year prognosis of primary care dyspepsia: predictive value of symptom pattern, Eur J Gastroenterol. Hepatol. 2001
7. Tytgat GN, Treatment of Helicobacter pylori Infection: Management of Patients with Ulcer Disease by general Practitioners and Gastroenterologists. Gut.1998,43 suppl 1:s24-6
8. Seifert B.: Refluxní choroba jícnu a projekt METRO, JAMA 2004; ročník 12, 12:850-852.
9. Onkologický registr, ÚZIS ČR, 2001



## 4. MEZIOBOROVÁ SPOLUPRÁCE

### 4.1. Poor communication between clinicians – poor care for patients!

Editorial

Hungin Pali<sup>1</sup>, MBBS MD FRCGP, Seifert Bohumil, M.D.<sup>2</sup>

1 Dean of Medicine, Professor of Primary Care and General Practice, The Wolfson Research Institute, University of Durham, Queen's Campus, Stockton on Tees UK TS117 6BH

2 Head of the Institute of General Practice, 1<sup>st</sup> medical Faculty of Charles University in Prague, Albertov 7, 120 00 Praha 2, Czech Republic

*Hungin P., Seifert B. Poor communication between clinicians-poor care for patients! Digestive and Liver Disease, 2004; 36:309-310*

There is a wind of change blowing throughout the healthcare systems of western countries. The effect of this is to rationalise the role of those providing healthcare, especially doctors. Costs are rising in association with advances in technology and therapeutics. It is ever more important that not only is good management made available to all patients but that this is delivered efficiently, based on logical rationale. An unwell patient is directly or indirectly a burden upon the whole of society. Access to excellence should not be compromised or denied to any patient because of fault-lines in the way the local healthcare system is structured or because of problems in the way clinicians view each other.

In their survey in this issue Cardin and colleagues attempted to ascertain the state of health of relationships between primary care physicians and gastroenterology specialists in Italy. This survey could easily have been done in any European country or in North America. Although referring mainly to communication it hides a deeper issue. Can clinicians indeed work together for common good or is there still an invisible Berlin wall dividing them – based not on differing skills or knowledge but on a form of traditional, professional prejudice? Or perhaps, too many clinicians are simply too disorganised or resourced to communicate effectively with their colleagues?

If general practitioners are unable to plan the best management or to point the patient in the right direction standards and quality will suffer. Health costs, especially indirect ones are then likely to increase. In turn, if specialists are unable to recognise the limits of their application and what they can actually achieve, the patient may become trapped in a maze of investigations and explanations. Few of these will be rewarding clinically but most will be expensive and perhaps rewarding financially in the short term.

This is a time for general practitioners to be re-skilled in the clinical sciences, backed with the wealth of experience they already have in the humanities and in fostering therapeutic human relationships. Many a general practitioner, with expensive and long training, is a wasted resource because of isolation and atrophy of clinical skills. In turn, specialists in some countries have to face up to new realities – that the general practitioner, given more scope, can work effectively and actually enhance the role of the specialist.

The heart of an effective general practitioner-specialist relationship is good communication and the trust that follows. It is crucial for the general practitioner to explain why the patient is being referred, what is expected of the referral, and an indication of whether he is prepared to accept the patient and the problem back into primary care arena. At the same time the specialist has a duty to communicate effectively and clearly with the referring general practitioner, indicating what opinion was reached, what tests and therapy has

been instituted, and why. Follow up arrangements have to be clear so that all the parties concerned and particularly the patient, is aware of what is to happen next and what action needs to be taken if new problems occur. Such a strategy is the start of the process of true conjoint care. It forms a vital part of not only re-equipping general practitioners with knowledge and education in fast moving fields but enables them to provide the continuity of care that specialists necessarily cannot provide.

Sir Donald Irvine, the recent President of the General Medical Council of the United Kingdom, refers to a new factor in healthcare: he describes this as the new professionalism expected of clinicians. This encompasses transparency, honesty (not merely in financial matters) and a relationship with patients based on openness and partnership rather than on patronage. This can be extrapolated to the relationship that specialists and general practitioners should have with one another, reflecting a partnership rather than a hierarchy. Failure to respond to these changing times, especially as patients become increasingly sophisticated in their own attitudes with knowledge from websites will result in the diminution of the traditional high regard in which doctors are held. This will also compromise their effectiveness.

Gastroenterology is an example of a field where there is a relatively slim divide between primary and secondary care. Many investigations and nearly all therapies are available across the divide. In many countries this divide has dissolved and primary and secondary care clinicians are able to co-treat gastrointestinal problems. The role of the specialist has not diminished as a result but, rather, has been enhanced as general practitioners recognise where referral is needed. This reflects a complimentary co-existence. There is plenty of work for all.

General Practitioners need to recognise their newer responsibilities in a world moving fast in technology and therapeutics. Specialists are recognising that the majority of consultations are still for functional problems – problems for which easy explanations and solutions are not possible. Non-ulcer dyspepsia and irritable bowel syndrome, subjects of endless research, publications and discussions are common but essentially still defy explanation. In some settings dissatisfied patients enter an endless round of investigations and explanations, moving from one doctor to another. A solution is a clear partnership between the patient and the doctors concerned. This needs good communication between all three.

If we, as clinicians, are not able to communicate effectively with one another can we be sure that we are doing a good job with our patients?

#### **4.2. Jak hodnotí gastroenterologové postupy praktických lékařů v České republice. Příspěvek k meziborové spolupráci.**

B.Seifert<sup>1</sup>, P.Dítě<sup>2</sup>, J.Vojtíšková<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav všeobecného lékařství 1.lékařské fakulty UK v Praze

<sup>2</sup>Interní a gastroenterologická klinika FN Bohunice, Brno

*Seifert, B., Dítě P., Vojtíšková, J. Jak hodnotí gastroenterologové postupy praktických lékařů v České republice – příspěvek k mezioborové spolupráci, Časopis lékařů českých 144, 2005, č. 6, str. 424 – 428*

## ABSTRAKT

### Východiska

Pochopení rozdílů v poskytování péče primární a sekundární je pro vzájemné porozumění lékařů velmi důležité. Jako příspěvek k mezioborové komunikaci připravil Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK šetření názorů českých gastroenterologů na současné znalosti, kompetence a přístupy praktických lékařů k pacientům s obtížemi se vztahem k trávicímu ústrojí.

### Metody a výsledky

Metodou šetření byl kvantitativní výzkum. Názory byly zjišťovány pomocí dotazníku, zaslaného poštou všem gastroenterologům. Větší část otázek byla převzata a upravena z dotazníku ESPCG, připraveného pro mezinárodní výzkum postupů praktických lékařů v gastroenterologii.

Návratnost činila 31%, tj. bylo vyhodnoceno 170 vrácených dotazníků.

Naprostá většina gastroenterologů (92%) podporuje vytváření doporučených postupů pro praktické lékaře. Mezi gastroenterology není ale dostatečná důvěra v uplatňování těchto postupů v praxi. Čtyři pětiny specialistů hodnotí znalosti spolupracujících PL v oblasti gastroenterologie jako průměrné, v některých konkrétních případech (dráždivý tračník, *step up* a *step down* postup) jsou odborníci spíše skeptičtí. Jednoznačná není podpora zvyšování kompetencí praktických lékařů v gastroenterologii, např. u dostupnosti testu se značenou ureou, zejména u privátních gastroenterologů (hladina významnosti  $p=0,04$ ).

### Závěry

Výsledky průzkumu jsou dobrým podkladem pro mezioborovou komunikaci, orientaci vzdělávání praktických lékařů a mohou být příkladem pro sblížování názorů v dalších odbornostech.

**Klíčová slova:** praktický lékař, gastroenterolog, primární péče, sekundární péče, mezioborová spolupráce, komunikace

## Management of Gastrointestinal Disorders in General Practice from the Perspective of Specialists. Contribution to interdisciplinary cooperation.

### Summary

#### Background

The understanding of different management strategies in primary and secondary care is important for cooperation between specialists and general practitioners in clinical practice. The Institut of General Practice at First Faculty of Medicine carried out a survey for gastroenterologists concerning their opinions on general practitioners and their current knowledge, competence and management of GI disorders as a contribution to interdisciplinary communication.

#### Methods and results

Questionnaires were sent to 552 gastroenterologists in the country. There was a response rate of 31% without any reminder. 170 questionnaires were included in a study.

The most of gastroenterologists (92%) support practical guidelines development. There is an insufficient confidence that these guidelines are implemented in practice. Four from five gastroenterologists consider knowledge of their colleagues GPs in gastroenterology as average. In particular cases (irritable bowel syndrome, step up and step down approach) are specialists rather sceptic. There is a low support for increase of GP competence in gastroenterology, as for urea breath test availability, particularly in privat gastroenterologists ( $p=0,04$ ).

## Conclusions

Results of the survey could facilitate the interdisciplinary communication in gastroenterology, contribute to CME programs development and may serve as an example for other specialities.

**Key words:** general practitioner, primary care, secondary care, gastroenterology, interdisciplinary cooperation, communication

## Úvod

Mezioborová spolupráce je jednou z klíčových podmínek pro efektivní sdílení péče o pacienta a pro dosažení vysoké kvality poskytované péče(1). Dobrým příkladem může být spolupráce mezi praktickými lékaři a specialisty v gastroenterologii. Praktičtí lékaři v České republice měli v posledních letech řadu příležitostí přiblížit specialistům pohled na gastroenterologické problémy z perspektivy primární péče při práci na společných projektech vědecko-výzkumných (např. Prevalence infekce Helicobacter pylori (2), preventivních (Screening kolorektálního karcinomu (3) a edukačních (při tvorbě a implementaci Aktualizovaných doporučených postupů v gastroenterologii(4).

Pochopení rozdílů v poskytování péče primární a sekundární je pro vzájemné porozumění lékařů velmi důležité (5). Zatímco všichni praktičtí lékaři prošli nemocniční praxí a znají perspektivu specialistů ze stovek přednášek a symposií, specialisté mají jen omezené a často zkreslené informace o tom, co se v primární péči skutečně děje.

Praktický lékař jinak vnímá v neselektovaném souboru osob individuální riziko závažné (organické) příčiny v pozadí obtíží u pacientů. Má oproti specialistovi informační výhodu ve znalosti bio-psycho-sociálních souvislostí případů. Zatímco pro specialistu je hledání kausality nemoci hlavní princip odborné práce, pro praktického lékaře je tímto hledání kausality stavu. Praktický lékař má také nejlepší podmínky pro posouzení přání a preferencí pacienta. Kontinuální charakter péče praktického lékaře umožňuje využívat čas jako diagnostický i terapeutický nástroj, častěji volit empirické postupy a racionálně indikovat specializovaná vyšetření, např. endoskopii. Specialista je zaměřen na diagnózu a pátrání po organické příčině obtíží a endoskopické vyšetření vnímá jako základní vyšetření.

Pro pacienty a jejich osud v systému zdravotní péče je důležitá především individuální spolupráce klinická. Ta je ovlivňována u nás i v zahraničí celou řadou aspektů, mezi které patří organizace zdravotní péče, kapacita a dostupnost specializované péče a vyšetřovacích metod, kompetence praktických lékařů a v neposlední řadě systém úhrad. Z tohoto důvodu je tvorba a zejména aplikace celoevropských doporučení pro praktické lékaře komplikovaná (6). Specialisté, kteří edukují praktické lékaře se také často neubrání tomu, aby do aplikace a výkladu medicíny založené na důkazech nepromítly medicínu, založenou na profesních potřebách (7).

ESPCG (European Society for Primary Care Gastroenterology, [www.espcg.org](http://www.espcg.org)) je evropskou společností praktických lékařů s hlubším zájmem o gastroenterologii, která ve své činnosti usiluje o vyšší kvalitu řešení gastroenterologické problematiky v primární péči prostřednictvím výzkumu, vzdělávání, výměny a předávání vědeckých poznatků a praktických zkušeností. Jednou z priorit společnosti je podpora vysokého standardu mezioborové spolupráce, v praxi naplněná např. tím, že ESPCG je významným partnerem evropské gastroenterologické federace (EUGF). Česká republika je ve společnosti aktivně zastoupena od roku 1999.

## Cíl

Ústav všeobecného lékařství I.LF UK ve spolupráci s Českou pracovní skupinou Evropské společnosti pro gastroenterologii v primární péči (ESPCG) a za podpory výboru Gastroenterologické společnosti ČLS JEP si dal za cíl přispět k mezioborové komunikaci

provedením kvantitativního šetření názorů českých gastroenterologů na současné znalosti, kompetence a přístupy praktických lékařů k pacientům s obtížemi se vztahem k trávicímu ústrojí.

## Metoda

Metodou projektu byl kvantitativní výzkum. Názory gastroenterologů byly zjišťovány pomocí individuálně vyplňovaného anonymního dotazníku, který obsahoval 20 otázek, obvykle s několika možnostmi odpovědí.

První sekce otázek identifikovala věk, pohlaví a typ praxe (klinika, nemocnice, privátní praxe) respondenta. Dvě otázky byly zaměřeny na postoje k tvorbě doporučených postupů pro praktické lékaře. Další otázky, zaměřené na znalosti, kompetence a přístupy praktických lékařů v gastroenterologii byly až na výjimky převzaty z dotazníku, který připravila ESPCG pro mezinárodní průzkum mezi praktickými lékaři v šesti evropských zemích (Švédsko, Holandsko, Španělsko, Řecko, Polsko, Česká republika). Otázky byly ponechány v tom stavu, v kterém prošly procedurálním překladem validizovaného dotazníku, pouze byl změněn adresát otázky. Např. původní otázka pro praktické lékaře:

11. *Rozlišujete v praxi mezi postupem step up a step down u gastroezofageálního refluxu?* byla podána ve verzi:

11. *Myslíte si, že praktičtí lékaři rozlišují v praxi mezi postupem step up a step down u gastroezofageálního refluxu?*

Přestože se některé otázky nemusí zdát zcela relevantní české praxi, jsou vnímány jako významné v evropském měřítku a byly proto zachovány. Po získání dat od praktických lékařů se nabízí zajímavé srovnání názorů u analogických otázek.

Dotazníky byly rozeslány v březnu 2004 individuálně na pracoviště všem gastroenterologům, jejichž adresy měli autoři v době zahájení šetření k dispozici. Nepodepsané vyplněné dotazníky byly zasílány zpět faxem nebo poštou na pracoviště Ústavu všeobecného lékařství 1. LFUK v Praze.

Dotazníky byly dále zpracovány statistickou analýzou, kterou provedla společnost STEM/MARK. Pro vyhodnocení byla použita kontingenční tabulka a Pearsonův Chí-kvadrát test. Pro ověřování nulové hypotézy byla zvolena hladina významnosti 5% ( $p=0,05$ ). Vzhledem k nízké četnosti bylo v některých případech zvoleno slabší kritérium – hladina významnosti 10% ( $p=0,1$ ).

## Výsledky

Dotazníky byly adresovány celkem 552 gastroenterologům. K 30.6.2004 mohlo být vyhodnoceno 170 vrácených dotazníků (31%).

Pro přehlednost jsou uvedeny jednotlivé anketní otázky.

### 1. Věk respondentů

Nejčetnější věkovou kategorií, ve které se nachází 38% všech lékařů, jsou lékaři ve věku 41 - 50 let.

### 2. Pohlaví respondentů

Mezi dotázanými byl vyšší zastoupení mužů (64%) než žen (36%).

### 3. Typ pracoviště

Získali jsme 26 dotazníků od kolegů z klinických pracovišť, 95 dotazníků z nemocnic a 49 od privátních gastroenterologů.

Struktura vzorku respondentů podle pohlaví, věku a typu praxe je na grafu č.1.

### 4. Víte o existenci aktualizovaných doporučených postupů pro praktické lékaře?



Specialisté ve více než třech čtvrtinách (78%) uvedli, že mají o existenci aktualizovaných doporučených postupů pro praktické lékaře (PL) alespoň nějaké povědomí (graf č. 2). Závislost na věku a pohlaví a pracovišti se neprokázala, lepší informovanost prokázali lékaři z privátních ambulancí ( $p=0,1$ ).

**5. Považujete za správné vytvářet doporučené postupy pro praktické lékaře?**

Naprostá většina gastroenterologů (92%) souhlasí s tím, že vytváření doporučených postupů pro PL je správné (graf č.3)

**6. Myslíte si, že znalosti PL, se kterými spolupracujete, jsou v gastroenterologii :**

(nedostatečné – průměrné – velmi dobré)

Čtyři pětiny specialistů hodnotí znalosti spolupracujících PL v oblasti gastroenterologie jako průměrné, 7% jako velmi dobré a 12% jako nedostatečné. Spíše horší hodnocení dostávají PL od privátních specialistů ( $p=0,6$ ).

**7. Myslíte si, že PL indikují inhibitory protonové pumpy klinicky správně?**

42% specialistů se domnívá, že indikace inhibitorů protonové pumpy (PPI) PL není klinicky správná, oproti 36% specialistům, kteří se domnívají o opaku. Pětina gastroenterologů svůj názor nevyjádřila.

**8. Považujete za chybu, když vám PL odešle pacienta s nevyšetřenou dyspepsií na endoskopii až potom, co nasadil inhibitor protonové pumpy?**

Zhruba polovina gastroenterologů nepovažuje tento postup PL za chybný. Téměř shodný podíl gastroenterologů však míní, že se jedná o chybný postup. Signifikantně častěji ( $p=0,05$ ) nepovažují zmíněný postup za chybný lékaři z nemocnic (graf č.4). Signifikantní rozdíly podle věku a pohlaví respondentů nebyly zjištěny.

**9. Myslíte si, že by PL měli mít přímý přístup k dechovému testu se značenou ureou a využívat ho tam, kde není indikována endoskopie?**

Více než polovina gastroenterologů nesouhlasí (59%), přibližně třetina souhlasí (36%).

**10. Například při kontrole úspěšnosti eradikace u pacienta s duodenálním vředem?**

V případě kontroly úspěšnosti eradikace infekce Helicobacter pylori u pacientů s duodenálním vředem souhlasí s přímým přístupem PL k dechovému testu se značenou ureou bezmála polovina gastroenterologů (48%). Obdobný podíl specialistů (44%) však zastává opačný názor (graf č.5). Zatímco v nemocnici souhlasí 60% lékařů, privátní specialisté nesouhlasí v 63% (graf č.6). Tento rozdíl je statisticky významný ( $p=0,04$ ).

**11. Myslíte si, že můžete svěřit předpis eradikačního režimu z Vaší indikace PL?**

Pokud je eradikační režim indikován gastroenterologem domnívají se tři pětiny respondentů, že je možné svěřit jeho předepsání do kompetencí PL.

**12. Myslíte si, že PL rozlišují mezi postupem *step up* a *step down*?**

Dvě třetiny gastroenterologů se domnívají, že praktičtí lékaři neodlišují *step up* a *step down* postup u gastroezofageálního refluxu, jen 5% se domnívá, že ano.

**12. Používají vaši kolegové PL terapeutický pokus u pacientů s GE refluxem?**

42% specialistů zastává názor, že jejich kolegové PL terapeutický pokus používají. Téměř třetina lékařů z klinik a nemocnic neví, jak odpovědět.

**14. Jaký přístup podle Vašeho názoru používají PL nejčastěji u pacientů s nevyšetřenou dyspepsií do 45ti bez alarmujících příznaků (z výběru)?**

Gastroenterologové se domnívají, že nejčastěji využívaným přístupem PL k léčbě pacientů s nevyšetřenou dyspepsií, do 45 let, bez alarmujících příznaků je empirické nasazení H<sub>2</sub>RA (58%). Následuje včasné odeslání na endoskopii (35%) a empirické nasazení PPI (22%) (graf č.7).

**15. Myslíte si, že PL budou léčit infekci Helicobacter pylori u pozitivních pacientů s nevředovou dyspepsií (tj. s negativní endoskopií)?**

Mezi gastroenterology převažuje mínění (57%), že PL budou eradikovat infekci Helicobacter pylori u pozitivních pacientů s nevředovou dyspepsií.

**16. Myslíte si, že PL při diagnostice dráždivého tračníku znají diagnostická kritéria (Manning, Rome I,II)?**

Mezi gastroenterology panuje téměř naprostá shoda v názoru (98%), že PL při diagnostice dráždivého střeva neznají žádná kritéria.

**17. Myslíte si, že PL, uvažují-li o možných příčinách dráždivého tračníku, se domnívají, že tento stav je převážně psychický, více psychický než fyzický.....převážně fyzický?**

Více než dvě třetiny gastroenterologů (71%) míní, že PL považují příčiny dráždivého tračníku spíše za psychické než za fyzické. Tento názor (na hladině významnosti  $p=0,05$ ) má signifikantně vyšší podíl lékařů z věkové skupiny 25-40 let a signifikantně nižší podíl starších gastroenterologů (graf č.8).

**18. Která z vyšetření provádí nebo indikuje PL obvykle u pacientů, kteří se dostaví s rektálním krvácením bez alarmujících příznaků a ve věku pod 50 let?**

Podle gastroenterologů PL u pacienta s rektálním krvácením bez dalších alarmujících příznaků a ve věku do 50ti let obvykle indikují kolonoskopii (v 50%) nebo rektoskopii (v 47%) (graf č.9).

**19. Vyskytuje-li se rektální krvácení ve spojení s alarmujícími rysy, např. smíšené se stolicí, u starších pacientů, spolu se změnami v častosti stolice, jaký bude přístup PL?**

V případě pacientů s rektálním krvácením a s alarmujícími příznaky je podle mínění gastroenterologů nejčastěji PL indikována kolonoskopie (v 72%), případně odeslání k hospitalizaci (16%).

**20. Považujete za správné, aby PL zařadil vyšetření testem na okulní krvácení do vyšetřovacího programu pacienta s neurčitou dyspepsií?**

Tři čtvrtiny specialistů (76%) považují za správné, aby PL zařadili test na okulní krvácení ve stolici do diagnostického programu pacienta s neurčitou dyspepsií (graf č.10).

## Diskuze

Systematické zjišťování názorů lékařů jedné odbornosti na postupy lékařů odbornosti druhé je v české praxi ojedinělé. Na odborných setkáních je obvykle nahrazováno epizodickou osobní zkušeností diskutujících lékařů a nemá obvykle vhodnou akademickou kulturu. V tom je tento průzkum jedinečný a přináší informace nového typu.

Návratnost dotazníku odpovídá k tomu, že pro zachování anonymity nebylo možno zasílat upomínky a je srovnatelná s podobnými průzkumy publikovanými doma i v zahraničí. Statistickou hodnotu výsledků při sledování vybraných znaků ovšem omezuje nízká četnost. Z výsledků je povzbudivá skutečnost, že naprostá většina gastroenterologů podporuje vytváření doporučených postupů pro praktické lékaře.

Znalosti praktických lékařů v gastroenterologii považuje většina specialistů za průměrné, v některých konkrétních případech (dráždivý tračník, *step up* a *step down* postup) jsou odborníci spíše skeptičtí. V částečné shodě s tímto názorem se autor domnívá, že problematice funkčních poruch trávicího ústrojí, která nesouvisí s acidopeptickými poruchami a která se týká především dolní části trávicího traktu, není v edukaci PL věnována dostatečná pozornost. Dalším důvodem může být skutečnost, že diagnostika dráždivého tračníku je v českém prostředí přijatelná metodou *per exclusionem*, tedy vyhrazená odborníkům, zatímco *pozitivní* diagnóza funkční poruchy je považována za postup na hranici *lege artis*. Z toho vyplývá malý zájem PL o tuto jednotku. Naproti tomu v přístupu k refluxním potížím bylo proškolení v rámci implementace doporučeného postupu zejména v posledních dvou letech významné procento PL a ve studii METRO (8) bylo prokázáno, že se v praxi doporučené postupy uplatňují.

Zdrženlivost, zejména privátních specialistů, je nápadná v otázce rozšiřování kompetencí PL, např. v přístupu k dechovému testu se značenou ureou. Přitom všechna mezinárodní doporučení pro přístup k pacientům s duodenálním vředem, kteří absolvovali

eradikační léčbu, se shodují v tom, že kontrola úspěšné eradikace by měla být provedena neinvazivní metodou (např. dechovým testem) a že kontrolní endoskopie není nutná (7). Výsledky průzkumu však naznačují, že pozadí těchto postojů může být účelové.

V některých otázkách, týkajících se přístupu k pacientům s dyspepsií, jsou stanoviska gastroenterologů rozdělena na dva obdobně zastoupené tábory zastávající protikladné názory (otázky 7, 8,9,10,13,15). Zajímavý je střet názorů mezi gastroenterology na empirickou léčbu PPI před endoskopií. Rozdílnost v názorech gastroenterologů může mít svůj původ také v pravděpodobně výrazné variabilitě přístupů a chování praktických lékařů.

Názory na postupy u nevyšetřené dyspepsie odpovídají podle odhadu autora skutečnosti, i když jsou stále častěji v praxi empiricky nasazovány PPI. Častá zůstává i indikace včasné endoskopie, a to i u pacientů bez alarmujících známek. Např. ve výše zmíněné studii METRO (8), kde byli sledováni pacienti s refluxními obtížemi a dyspepsií, bylo během prvních 3 měsíců indikováno k horní endoskopii 26% pacientů. Soubor zahrnul 1724 endoskopií, z nichž 59% přineslo normální nález, refluxní ezofagitida byla popsána ve 12%, Barrettův jícen byl nalezen u 17 pacientů (1%). U 138 pacientů (8%) byl popsán aktuální vřed.

Vzhledem k frekvenci enterorrhagie v praxi těžko praktický lékař odešle všechny pacienty mladší 50ti let na kolonoskopii, jak se domnívá polovina gastroenterologů, nicméně tendence sdílet tyto případy se specialistou je častá. Častěji v praxi, než se domnívají specialisté, bude PL provádět vyšetření konečníku a laboratorní kontrolu.

Odpověď na poslední otázku je překvapivá, neboť PL ve shodě s doporučeným postupem Gastroenterologické společnosti ČLS JEP (9), jsou školeni k tomu, aby indikovali test na okultní krvácení ve stolici pouze jako screeningový.

## **Závěr**

Předložený kvantitativní průzkum, vycházející z názorů třetiny aktivních gastroenterologů v České republice, přináší pohled specialistů na současné znalosti, kompetence a přístupy praktických lékařů k pacientům s obtížemi se vztahem k trávicímu ústrojí. Vyplývá z něj, že specialisté mají zájem na vzdělávání praktických lékařů v gastroenterologii a že připouštějí potřebu praktických lékařů vytvářet vlastní doporučené postupy. Na druhé straně není mezi gastroenterology dostatečná důvěra v uplatňování těchto postupů v praxi a není zdaleka jednoznačná podpora zvyšování kompetencí praktických lékařů v gastroenterologii, zejména u privátních gastroenterologů. Výsledky průzkumu jsou podkladem pro mezioborovou komunikaci, orientaci dalšího vzdělávání praktických lékařů a mohou být příkladem pro sblížování názorů v dalších odbornostech.

## **Poděkování**

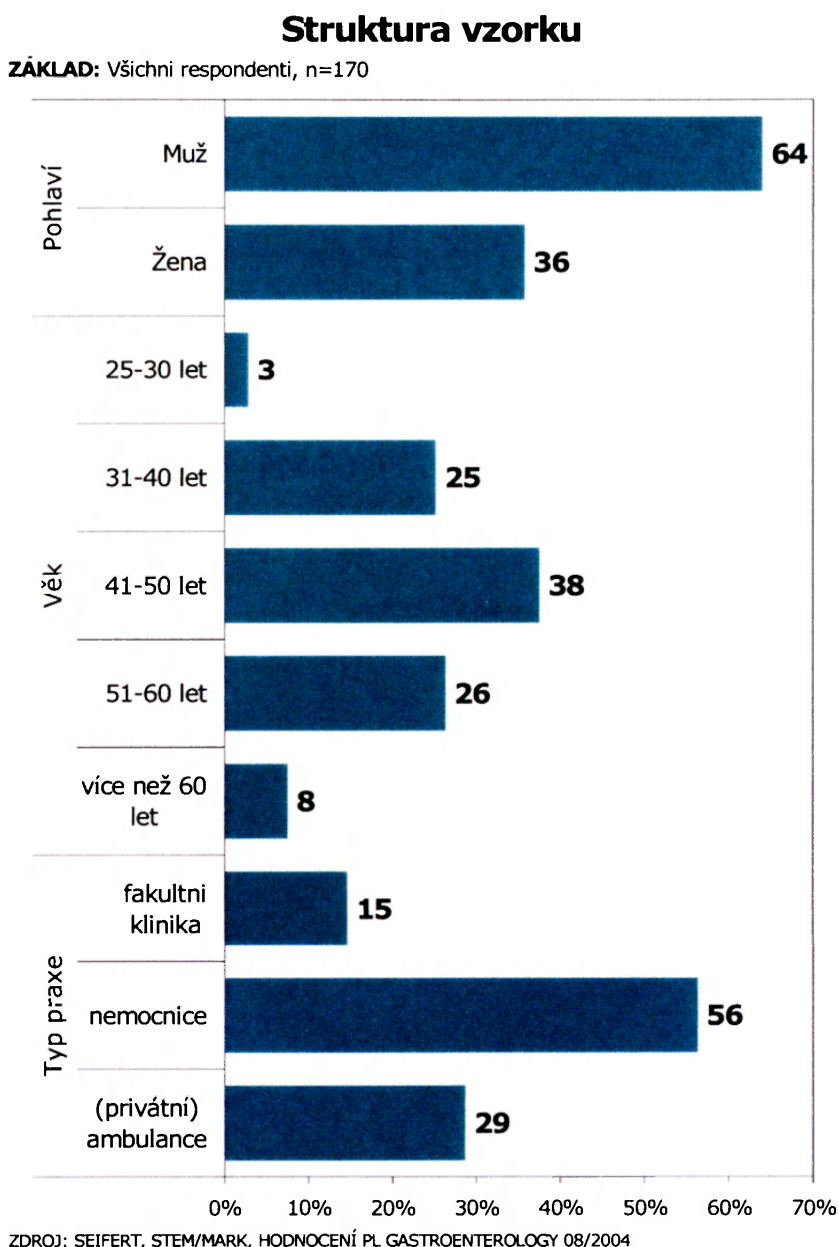
Poděkování patří všem kolegům gastroenterologům, kteří věnovali svůj drahocenný čas odpovědím na anketní otázky. Autoři děkují výboru Gastroenterologické společnosti ČLS JEP za umožnění této studie, analytikům ze společnosti STEM/MARK Lucii Žáčkové a Mgr. Janu Lajkovi a Společnosti Zentiva, a.s., která poskytla podporu pro statistické zpracování dat.

## **Literatura**

1. Hungin P., Seifert B. Poor communication between clinicians-poor care for patients! Digestive and Liver Disease, 2004; 36:309-310
2. Rejchrt S., Kopáčová M., Koupil I., Voříšek V., Beránek M., Seifert B., Pozler O., Živný P., Douda T., Kolesárová M., Pintér M., Palička V., Bureš J. and the European Society for Primary Care Gastroenterology. Delta values of the <sup>13</sup>C-urea breath test in Helicobacter pylori positive persons with and without dyspepsia. Folia Gastroenterol Hepatol 2004; 2(3): 105-110.

3. Zavoral M., Závada F., Fric P. Český národní program sekundární prevence kolorektálního karcinomu. Čes a Slov. Gastroent a Hepatol 2005; 59(1)
4. Dítě P., Seifert B., Lukáš K., Bureš J., Hep A., Jirásek V. Charvátová E., Vojtíšková J., Koudelka T. Doporučené postupy. Prevence a léčba gastropatie z nesteroidních antirevmatik (antiglogistik). Čes a Slov. Gastroent. A Hepatol 2004; roč. 58, č.4, s.148-150
5. Jones R., Numans M. The primary/secondary care interface in gastroenterology. European Journal of General Practice, 2004, Vol.10: edit.78-79
6. de Wit NJ, Mendive J, Seifert B., Cardin F, Rubin G. Guidelines on the management of H.pylori in primary care : development of an implementation strategy. Family Practice 2000,17:S27-S32
7. Axon ATR, Bell GD, Jones RH, Quine MA, McCloy RF.Guidelines on appropriate indications for upper gastrointestinal endoscopy, British Medical Journal 1995; 310:853-856
8. Seifert B.:Refluxní choroba jícnu a projekt METRO, JAMA2004; ročník 12, 12:850-852
9. Zavoral, M.: Kolorektální karcinom, screening, diagnostika, léčba. Doporučené diagnostické a léčebné postupy pro praktické lékaře, ČLS JEP, CD2003, [www.cls.cz](http://www.cls.cz)

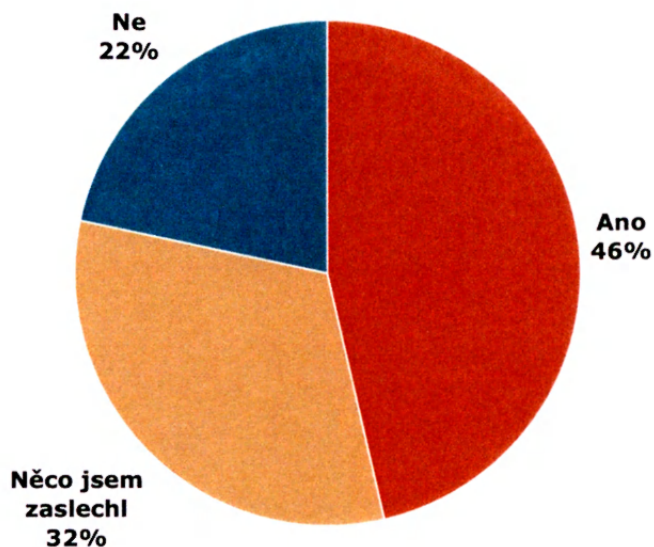
Graf č. 1



Graf č. 2

### Víte o existenci aktualizovaných doporučených postupů pro praktické lékaře ?

ZÁKLAD: Všichni respondenti, n=170

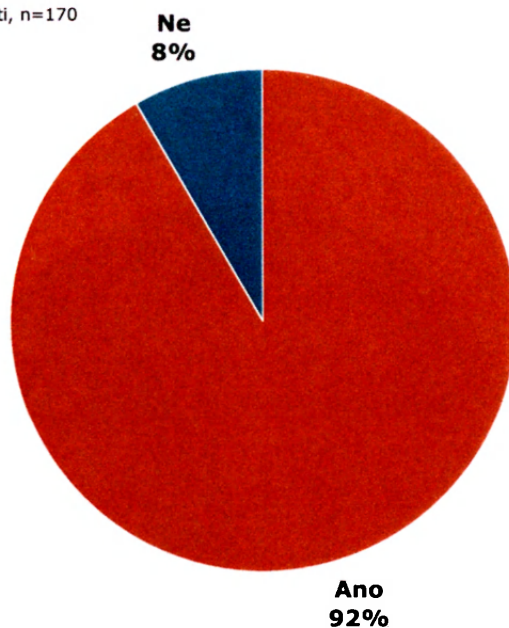


ZDROJ: SEIFERT, STEM/MARK, HODNOCENÍ PL GASTROENTEROLOGY 08/2004

Graf č. 3

### Považujete za správné vytvářet zvláštní doporučené postupy pro PL?

ZÁKLAD: Všichni respondenti, n=170

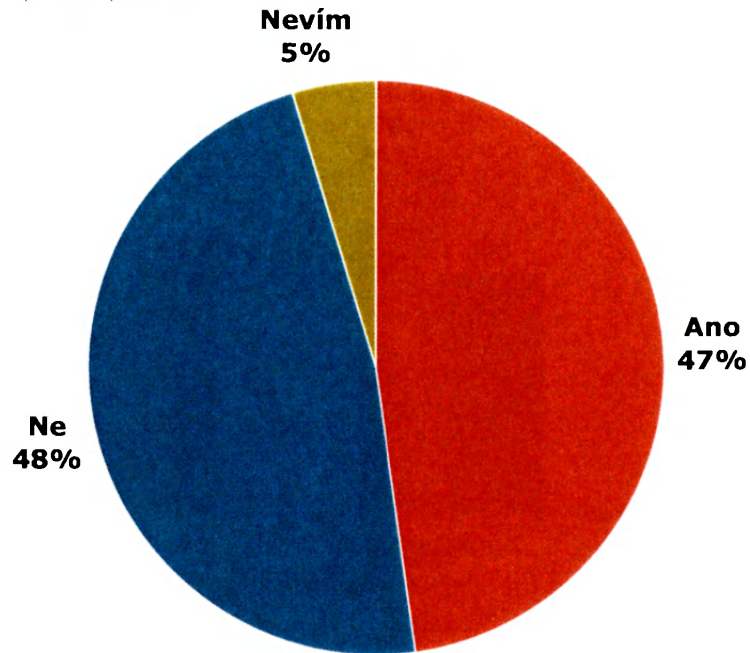


ZDROJ: SEIFERT, STEM/MARK, HODNOCENÍ PL GASTROENTEROLOGY 08/2004

Graf č. 4

**Považujete za chybu, když Vám PL odešle pacienta s nevyšetřenou dyspepsií na endoskopii až potom, co nasadil inhibitor protonové pumpy ?**

ZÁKLAD: Všichni respondenti, n=170

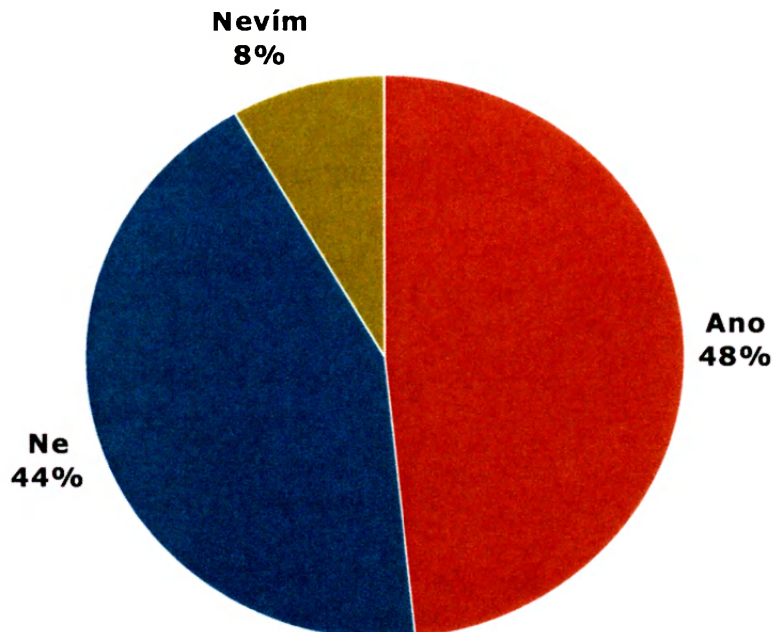


ZDROJ: SEIFERT, STEM/MARK, HODNOCENÍ PL GASTROENTEROLOGY 08/2004

Graf č. 5

**Názor na přímý přístup PL k dechovému testu se značenou ureou v případě kontroly úspěšnosti eradikace duodenálního vředu**

ZÁKLAD: Všichni respondenti, n=170

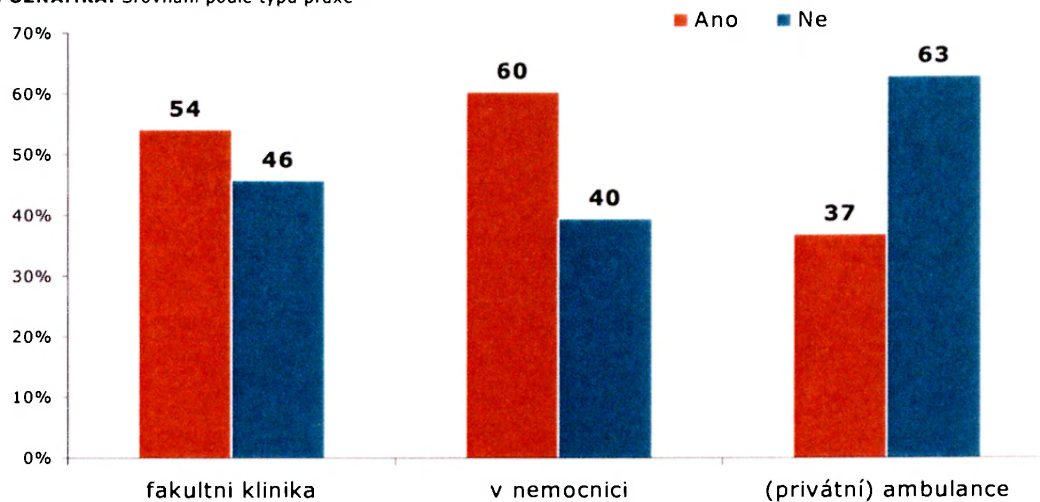


ZDROJ: SEIFERT, STEM/MARK, HODNOCENÍ PL GASTROENTEROLOGY 08/2004

Graf. č. 6

**Názor na přímý přístup PL k dechovému testu se značenou ureou v případě kontroly úspěšnosti eradikace duodenálního vředu**

**ZÁKLAD:** Všichni respondenti, n=170  
**POZNÁMKA:** Srovnání podle typu praxe

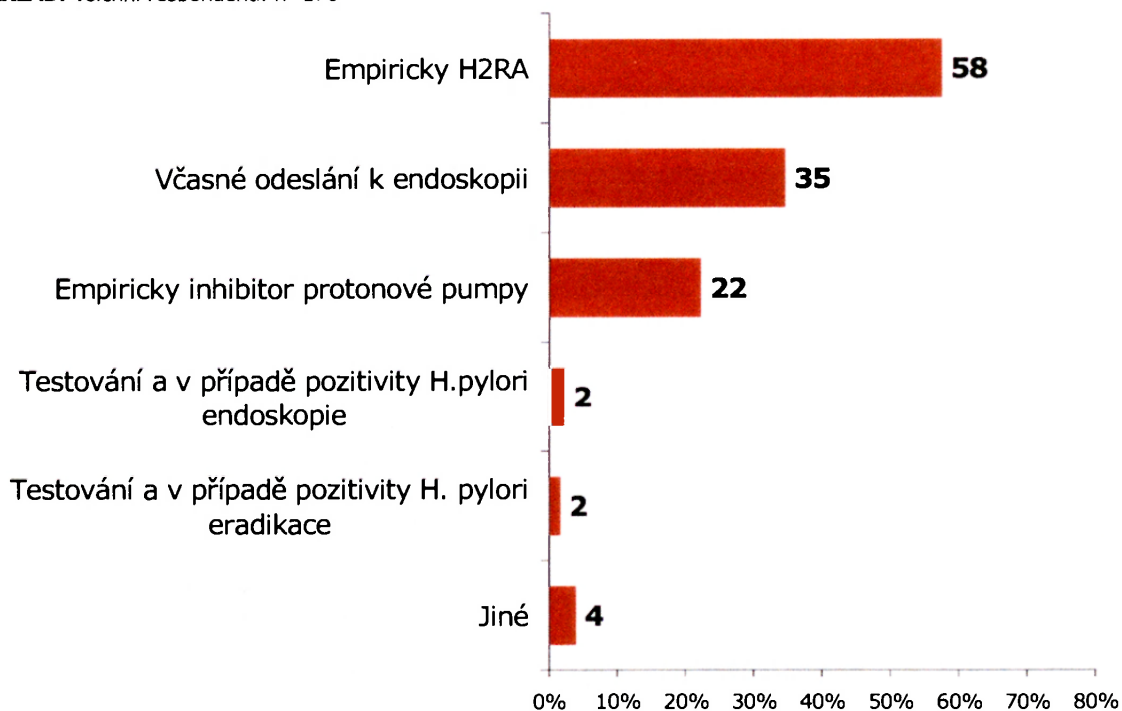


ZDROJ: SEIFERT, STEM/MARK, HODNOCENÍ PL GASTROENTEROLOGY 08/2004

Graf. č. 7

**Jaký přístup podle Vašeho názoru, používají PL nejčastěji u pacientů s nevyšetřenou dyspepsií u pacientů do 45 let bez alarmujících příznaků?**

**ZÁKLAD:** Všichni respondenti. n=170

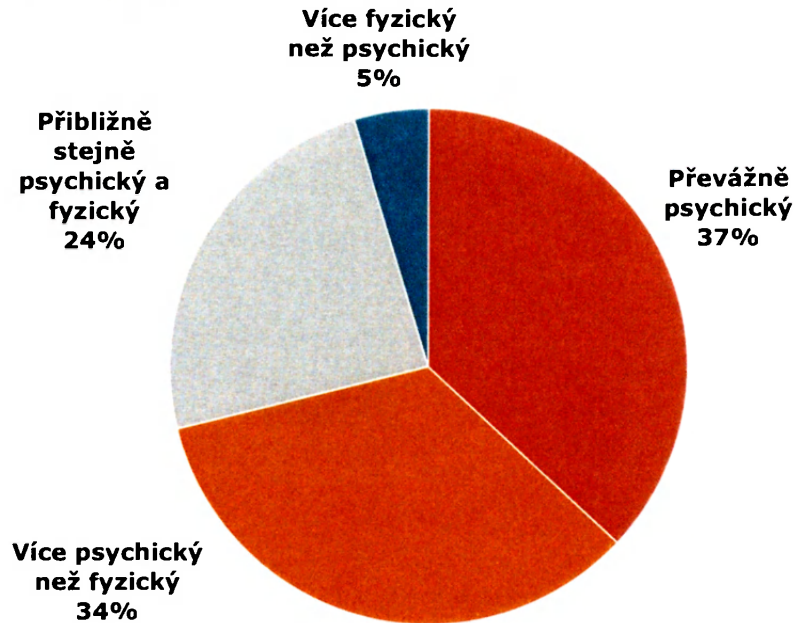


ZDROJ: SEIFERT, STEM/MARK, HODNOCENÍ PL GASTROENTEROLOGY 08/2004

Graf č. 8

**Myslíte si, že PL, uvažují-li o možných příčinách syndromu dráždivého střeva, se domnívají, že tento stav je:**

ZÁKLAD: Všichni respondenti, n=170

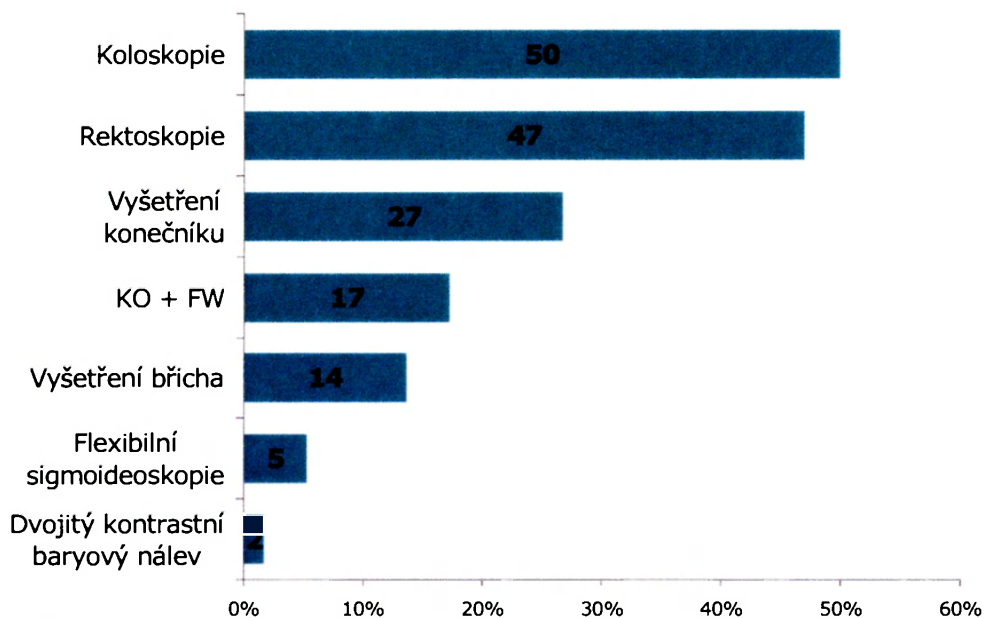


ZDROJ: SEIFERT, STEM/MARK, HODNOCENÍ PL GASTROENTEROLOGY 08/2004

Graf č. 9

**Která z následujících vyšetření provádí nebo indikuje PL obvykle u pacientů, kteří se dostaví s rektálním krvácením bez dalších alarmujících příznaků a ve věku pod 50 let?**

ZÁKLAD: Všichni respondenti, n=170



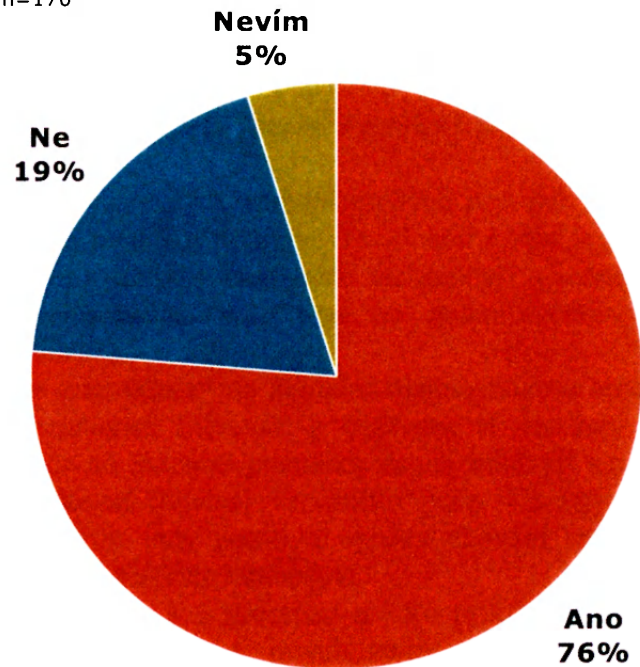
ZDROJ: SEIFERT, STEM/MARK, HODNOCENÍ PL GASTROENTEROLOGY 08/2004



Graf č. 10

**Považujete za správné, aby praktický lékař zařadil vyšetření testem na okultní krvácení do vyšetřovacího programu pacienta s neurčitou dyspepsií?**

**ZÁKLAD:** Všichni respondenti, n=170



ZDROJ: SEIFERT, STEM/MARK, HODNOCENÍ PL GASTROENTEROLOGY 08/2004

## 5. KLINICKÉ PŘÍSTUPY K INFEKCI HELICOBACTER PYLORI A K DYSPEPSII HORNÍHO TYPU V PRIMÁRNÍ PÉČI

### 5.1. Doporučené postupy pro praktické lékaře

Seifert B.

Katedra všeobecného lékařství IPVZ, Praha

*Seifert B. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Praktický lékař 81, 2001, č.2,113-115*

Tlak na standardizaci diagnostických a terapeutických postupů je v současném světě velký. Vede k tomu jednak snaha plátců zdravotnictví racionálně využívat omezené finanční zdroje při stále rostoucí nabídce a rozvoji lékařských technologií a jednak rostoucí nároky pacientů na kvalitu poskytované péče. Proto jsou na celém světě vytvářena odborná doporučení (standards, „guidelines“).

Lékař v praxi potřebuje znát názory na aktuální diagnostické a terapeutické postupy a obvykle nemá čas pátrat v odborné literatuře a ověřovat si všechny nové informace. Všeobecná praxe je místem, kde se aktuální poznatky denně utkávají s rutinou a klinickou zkušeností a kde lze také očekávat největší variabilitu péče. Obecným cílem vytváření doporučených postupů (dále DP) je tedy pozitivní změna chování lékařů, omezující tuto variabilitu ve prospěch vyšší kvality poskytované péče.

Vytváření DP pro PL (PL) má svá specifika a jako příklad může sloužit metodika uplatňovaná v Holandsku, Velké Británii, v jiných zemích Evropské Unie a v zámoří. Jsou důkazy o tom, že význam DP stoupá, pokud je výsledkem práce těch, kteří s daným problémem pracují, tedy zástupců dané odbornosti. Pokud se na tvorbě doporučení nepodílí samotní profesionálové, v tomto případě PL, může být sice vytvořen dobrý dokument, ale vlastní implementace a tedy uplatnění v praxi selhává.

PL mohou do diskuse přinést celou řadu významných pohledů, které specialista nevnímá a nedokáže v postupu zohlednit. Souvisí to zejména s odlišnou epidemiologií závažnosti stavů v primární péči a odlišným pohledem na rizika. Pro potřebu PL musí mít doporučení relevantní námět, vycházející z každodenní praxe. Je zbytečné zpracovávat doporučení pro postupy, aplikované velmi zřídka. Ne všechny postupy a problémy jsou vhodné pro tvorbu doporučení.

Z hlediska současných potřeb jsou přednostní :

- a) postupy s rizikem pro lékaře, ve kterých se často chybuje
- b) postupy, kde nové vědecké poznatky mění názory na diagnostiku a léčbu onemocnění
- c) postupy s velkým ekonomickým významem, z hlediska ceny, frekvence nebo jejich součinu

#### Pravidla pro tvorbu DP :

- V námětu by měl být **dosažitelný konsensus**. Kontraverzní náměty nejsou vhodné, oslabují pozici jiným doporučením. Studie z Holandska a Velké Británie ukazují, že DP dostatečně podložené vědeckými důkazy jsou úspěšnější, než DP založené pouze na konsensu.
- Pokud nelze aplikaci DP zhodnotit, jeho zavedení má malý smysl. Musí existovat **způsob sběru a hodnocení dat** k posouzení efektivity zavedeného standardu.
- DP musí být **stručný, jasný a srozumitelný**. Je zamýšlen jako pomůcka v každodenní praxi, nikoliv jako akademické dílko do knihovny !

- **DP musí být realistický.** Postupy jsou určeny pro PL, musí tedy vycházet z jeho pohledu a z jeho možností. V praxi ne každá stížnost pacienta je symptom a zdaleka ne za každým symptomem je organický nálezn. PL musí daleko častěji založit svůj postup na rozboru symptomů, než čekat na potvrzení diagnózy.
- **DP musí být podepřen důkazy.** Prostřednictvím internetu lze získat přístup k nejvýznamnějším databázím vědeckých informací, jako je Medline, Embase, Cochrane. Přehledy postupů pro PL v USA najdete na adrese <http://medicine.ucsf.edu/resources/guidelines/primary.html> nebo <http://www.guideline.gov>. Na italské stránce <http://users.eponet.it/giacchia/pages/res.htm> najdeme seznam zdrojů pro PL, včetně pole GUIDELINES <http://www.users.eponet.it/giacchia/pages/prot.htm> s odkazy na četná doporučení. Domovskou stránku The Cochrane Database of Systematic Reviews naleznete na <http://www.cochrane.org/>, s přímými odkazy na guidelines. Výhodným výchozím bodem je také stránka s URL <http://medicine.ucsf.edu/resources/guidelines/primary.html>. Přehled doporučených postupů, vytvořených pro praktické lékaře v České republice najdeme na stránkách České lékařské společnosti JEP [www.cls.cz](http://www.cls.cz). Doporučené postupy přijaté Centrem doporučených postupů Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP jsou přístupné na adrese [www.svl.cz](http://www.svl.cz).
- **DP musí být bezpečný pro lékaře i pacienta.** Významným diagnostickým nástrojem PL je čas. DP by měl vymezovat **hranice symptomatického přístupu** u některých stavů (např. třítydenní chrapot u mladého jedince, 2-měsíční symptomatická léčba u dyspeptických obtíží) a **alarmující příznaky**, které vyžadují další postup bez prodlení. PL jsou tak chráněni s ohledem na nákladnost péče a pacient pak před prodlením v postupu. Na druhou stranu DP musí ponechat prostor pro klinické rozhodování.

**Proces vytváření DP** může být využit k široké vzdělávací kampani mezi PL. Zvolené náměty jsou obvykle klíčovými náměty kontinuálního vzdělávání v daném roce a přinášejí diskuse na různých úrovních. **Zavádění nového DP** znamená snahu o změnu stávající klinické praxe a to vyžaduje dobrou strategii. Seznámení široké obce PL s navrženým postupem a jeho přijetí je neméně důležité, jako vlastní tvorba doporučení. Teorie implementace standardů do praxe zahrnuje řadu přístupů a jejich kombinací, které obvykle iniciuje odborná společnost a které zahrnují publikace, prezentace na konferencích, edukační balíčky, informace prostřednictvím regionálních respektovaných autorit a / nebo organizační a marketingová opatření.

Mezi lékaři existují **obavy**, že DP budou zneužívány jako nástroj kontroly. DP odráží současný stav vědění a popisuje optimální postup, a to jak z hlediska ekonomické efektivity, odbornosti i z pohledu pacienta. Z hlediska regulací působí pozitivně, protože sjednocuje lékaře v nákladech u různých chorobných stavů. Nejsou závazné, ale je na lékaři, který překračuje náklady, aby zdůvodnil svoje odlišné postupy nebo v případě projednávané odborné kauzy ukázal, proč použil postup jiný.

DP neznamení omezení profesionální svobody. I při existenci DP zůstává dosti prostoru pro uplatňování „*ars medici*“. Smyslem vytváření DP je napomoci klinickému rozhodování a povýšit celkovou úroveň poskytované péče v dané oblasti.

Kompetenční spory mezi PL a specialisty nejsou důsledkem tvorby DP. Věcná diskuze a výměna názorů nad vědeckými důkazy může vyústit naopak ve vyšší formu spolupráce ve prospěch pacienta. Trendem je vytváření mezinárodních doporučených postupů. Jako příklad lze uvést DP pro asthma bronchiale, CHOPN, arteriální hypertenzi, prevenci ICHS

## 5.2. Infekce Helicobacter pylori. Doporučený postup pro praktické lékaře

Seifert B., *Infekce Helicobacter pylori. Doporučený postup pro praktické lékaře, Česká lékařská společnost JEP, 2000; [www.cls.cz](http://www.cls.cz)*

### Infekce Helicobacter pylori

#### Definice a vymezení onemocnění

Helicobacter pylori je spirální, mikro-aerofilní, gramnegativní bakterie, která kolonizuje žaludeční sliznici.

U 90-95% pacientů s duodenálním vředem a u 60-80% pacientů s žaludečním vředem zjišťujeme pozitivitu Hp infekce. Eradikace infekce Hp (vymýcení mikroba účinnou kauzální léčbou) jednoznačně snižuje počet relapsů peptického vředu a riziko krvácení.

Infekce Hp zvyšuje riziko atrofické gastritidy u pacientů na dlouhodobé terapii léky, které blokují kyselou sekreci. Infekce Hp pravděpodobně nehraje roli v etiopatogenezi ezofagitidy.

Infekce Hp je spojována s výskytem funkční dyspepsie, ale v tomto případě je význam infekce sporný. Infekce Hp souvisí se vznikem rakoviny žaludku a MALT lymfomu žaludku. Helicobacter pylori je klasifikován jako kancerogen 1.třídy. Nejsou ale důkazy o tom, že eradikace Hp snižuje riziko rakoviny žaludku.

Je zkoumán vztah Hp k ischemické chorobě srdeční, nedostatku železa, chorobám jater a žlučových cest a k některým kožním chorobám.

#### Hlavní epidemiologické charakteristiky

V naší populaci se odhaduje prevalence infekce Hp 30-55 %. Prevalence infekce Hp v populaci roste s věkem, což je vysvětlováno infekcí u vyšších věkových skupin, získanou za horších sociálních podmínek v dětství. Někteří lidé mohou získat infekci i v dospělosti. Způsob přenosu není plně objasněn, pravděpodobnější je přenos z osoby na osobu oro-orální nebo feko-orální cestou. Reinfekce po eradikaci je u dospělých spíše vzácná.

#### Personální a technické předpoklady

Absolutní většina pacientů s dyspepsií vyhledává pomoc u svých praktických lékařů, kteří pak podle klinické situace volí další postup, včetně odeslání ke specialistům. Převážně v péči praktických lékařů jsou také asymptomatictí pacienti s anamnézou vředové choroby a ti, kteří pro přetrvávající obtíže vyžadují dlouhodobou antisekreční léčbu a pro něž je eradikační léčba doporučována. Praktičtí lékaři mohou indikovat serologické vyšetření Hp metodou ELISA.

#### Použité zkratky :

MALT Mucosa associated Lymphoid Tissue  
PPI Proton pump inhibitors

NSAR Nesteroidní antirevmatika  
HpSA Helicobacter pylori stool antigen

Gastroenterologové poskytují konziliární služby, provádějí endoskopická vyšetření a provádějí odběr bioptického materiálu k diagnostice *H pylori*. Provádějí endoskopické kontroly u těch pacientů, kde je kontrola efektu eradikace invazivním způsobem indikována. Superkonziliární gastroenterologická pracoviště provádějí dechový test s ureou značenou izotopem uhlíku <sup>13</sup>C. Eradikační léčba může být prováděna praktickými lékaři i specialisty.

#### Diagnostika Helicobacter pylori

Výběr testu k detekci *H pylori* závisí na klinické situaci, zda se jedná o screening, diagnostiku *H pylori* nebo o potvrzení úspěšné eradikace, a na jejich dostupnosti

pro praktické lékaře. V zásadě se testy dělí na globální neinvazivní a fokální invazivní testy, které vyžadují endoskopii.

### **Globální neinvazivní testy**

**Dechový test s ureou značenou izotopem uhlíku  $^{13}\text{C}$**  je považován za zlatý standard diagnostiky infekce *H pylori*. V České republice není v současné době běžně dostupný, ale lze očekávat jeho zpřístupnění pro praxi v krátké době.

*Pro diagnózu je vysoce spolehlivý.* Antisekretorika (antagonisté  $\text{H}_2$ -receptorů, PPI), bizmut a ATB musí být vysazeny alespoň týden před prováděním testu. *Pro kontrolu eradikace je vysoce spolehlivý.* Testování provádí až 4 týdny po skončení eradikační léčby.

**Laboratorní serologické vyšetření** protilátek proti *H pylori* metodou ELISA je rozšířené, relativně levné a všeobecně dostupné pro praktické lékaře. Je základním screeningovým testem. Je *vysoce spolehlivý pro diagnostiku* infekce *H pylori* v oblastech, kde prevalence *H pylori* infekce v populaci se pohybuje v rozmezí 20-60%. Při nižší prevalenci je pozitivní výsledek nespolehlivý, při vyšší prevalenci je negativita testu málo průkazná.

*Pro časnou kontrolu efektu eradikace není serologie vhodná*, protože protilátky klesají pomalu, na poloviční hodnoty až 6 měsíců od ukončení léčby.

Rychlé testy na bázi serologie nebo celé krve, jednoduše proveditelné v ordinaci, jsou dostupné i u nás, ale nejsou rozšířené. Jejich specifita a senzitivita nejsou dosud uspokojivé.

Pro diagnózu jsou považovány za dostačující, pro časnou kontrolu eradikace nevhodné.

**Test vyšetření antigenu ve stolici (HpSA)** vykazuje ve studiích slibnou specifitu a senzitivitu, odpovídající dechovému testu. U nás není dostupný.

### **Fokální invazivní testy**

**Endoskopicky získané bioptické vzorky** mohou být testovány **rychlým ureázovým testem**, **histologicky** nebo **kultivací** s určením citlivosti mikroba na antibiotika při selhání eradikační léčby.

*Testy jsou vysoce spolehlivé pro diagnostiku i pro kontrolu.*

Nejpřesnější diagnostiku *H pylori* představuje kombinace neinvazivního dechového testu a histologického vyšetření endoskopicky získaných vzorků.

### **Indikace k testování a léčbě infekce Helicobacter pylori**

Obecně platí, že testování *H pylori* není doporučeno, pokud by nebyla v případě positivity indikována eradikační léčba.

Pacienti, u kterých jsou obtíže se vztahem k horní části zažívacího traktu spojené s **alarmujícími příznaky** (úbytek hmotnosti, opakované zvracení, hemateméza, meléna, anémie, dysfagie, resistance nebo silná bolest v epigastriu) nebo **pacienti starší 45 let**, s nově vzniklou nebo změněnou dyspepsií, jsou indikováni k odeslání ke specialistovi k provedení včasné endoskopie bez ohledu na *H pylori* status.

U **pacienta s dyspepsií dosud nevyšetřenu, při první prezentaci symptomů**, není zjišťování a léčení Hp infekce doporučeno. Adekvátní je **empirický přístup**, t.j. symptomatická léčba a doporučení k ovlivnění životního stylu..

**Při přetrvávajících obtížích** je doporučeno volbou odeslání k endoskopii. Možné je i testování infekce *H pylori* globálním neinvazivním testem) a v případě positivity eradikace. Tento přístup vychází z předpokladu, že v pozadí 10-20% dyspeptických obtíží je peptický vřed a že prevalence rakoviny žaludku je ve věkové kategorii do 45 let velmi nízká. Pokud eradikace nevede k ústupu obtíží, je indikována endoskopie. Selektce pacientů pro endoskopii podle positivity *H pylori*, je ale vzhledem k dostupnosti endoskopie u nás neefektivní.

Doporučení testovat a léčit infekci *H pylori* u rizikových pacientů užívajících **NSAID** je sporné.

Podle současných znalostí eradikace infekce *H pylori* ve většině případů nevede k rozvoji **refluxní choroby jícnu** a ani existující reflux nezhoršuje. Eradikace je doporučována u pacientů, kteří dlouhodobě užívají antisekretorika (H2-blokátory, PPI).

U **pacientů s již provedenou endoskopií bez prokázaného vředu** není testování a léčba infekce *H pylori* doporučena, i když část pacientů (10%) může profitovat.

K **pacientům, kteří si přejí eradikaci** infekce *H pylori*, je třeba přistupovat individuálně. U příbuzných 1.stupně pacientů s rakovinou žaludku je úroveň vědeckého důkazu nízká, ale existuje silný konsenzus odborníků pro eradikaci..

U **všech pacientů s dvanáctníkovým i žaludečním vředem**, nově i dříve diagnostikovaným, kteří jsou symptomatictí a vyžadují dlouhodobou antisekreční léčbu nebo jsou v remisi, je indikována eradikační léčba. Aktivní vyhledávání asymptomatických pacientů s anamnézou dvanáctníkového vředu v praxích však není doporučeno.

V případě dvanáctníkového vředu je možné eradikovat bez předchozího testování. Testování k potvrzení úspěšnosti eradikace je vhodné, ale není nezbytné, pokud je uspokojivá klinická odpověď na léčbu. V případě žaludečního vředu je potvrzení infekce i eradikace žádoucí.

**Přetrvávající obtíže po eradikační léčbě** jsou indikací k provedení dechového testu se značenou ureou, případně endoskopie, podle klinické situace.

### Léčba infekce helicobacter pylori

Úspěšnost eradikace je závislá na více vlivech, mezi které patří složení a délka léčby, spolupráce pacienta a resistance na antibiotika. Zlatým standardem léčby je v současnosti trojkombinace, podávaná po dobu sedmi dnů, zahrnující dvě antibiotika a antisekretorikum.

Z antibiotik se používá amoxicillin, makrolidy (clarithromycin, roxithromycin, azithromycin), nitroimidazol a tetracyklin. Jako antisekretorikum je u nás používán do kombinace inhibitor protonové pumpy (PPI) ve standardní dávce (Omeprazol 2x20mg, Lansoprazol 2x30mg). Alternativou je Ranitidin-bismut-citrát, ale u nás není pro praxi dostupný. Tyto eradikační režimy dosahují úspěšnosti přes 90%.

Pacienti by měli od svých praktických lékařů dostat plnou informaci o indikovaných lécích, očekávání jejich efektu a o případných nežádoucích účincích. Ty se mohou projevit nejčastěji gastrointestinálními příznaky nebo alergickými reakcemi.

### Resistance na antibiotika

*H pylori* se může stát resistantním na běžně užívaná antibiotika. Informace o resistenci *H pylori* na ATB je třeba aktivně sledovat.

Stupeň resistance na **metronidazol** v České republice se udává 20-30%, v okolních zemích až 40%. Pokud resistance na metronidazol převyší 25%, pak je lépe se jeho použití v eradikační léčbě vyhnout.

Průměrná resistance na **clarithromycin** je ve většině zemí Evropy okolo 5%, poněkud vyšší v Belgii a Francii (12%). V České republice již přesahuje podle posledních údajů 4%.

Rezistence na **amoxicilin** je vzácná.

Součástí eradikačních schemat pro 2.volbu je Tetracyklin. Další antimikrobiální látky se testují.

### Léčebná schemata pro lékaře primární péče :

**PPI + Clarithromycin 500 mg + Amoxicilin 1000 mg**

**2x denně po dobu 1 týdne**

Alternativní léčba při nízké resistenci na metronidazol a u pacientů alergických na PNC antibiotika:

**PPI + Clarithromycin 500 mg + Metronidazol 500 mg  
2x denně po dobu 1 týdne**

U pacientů s nekomplikovaným duodenálním vředem není po úspěšné eradikaci obvykle potřeba další antisekretorická léčba.

Pacienti s přetrvávajícími obtížemi, u kterých je potvrzeno selhání eradikační léčby (dechovým testem se značenou ureou nebo při endoskopii), jsou indikováni k podání nové léčebné kombinace volené empiricky nebo na základě kultivace a citlivosti (v případě endoskopie). Doporučené léčebné schéma 2.volby je kombinace PPI ve standardní dávce, koloidního bismutu, Metronidazolu (3x500mg) a Tetracyklinu (4x500mg) po dobu 7 dní.

Vzhledem k tomu, že včasná kontrola efektu eradikace dechovým testem není pro praktické lékaře v současnosti dostupná, měli by se tito omezit pouze na podání jedné eradikační kúry a klinický neúspěch léčby konzultovat se specialistou.

### Výstup

Úspěšná eradikace infekce *H pylori* vede v mnoha případech k úzdravě pacienta s vředovou chorobou žaludku a duodena. V nekomplikovaných případech pacient obvykle nevyžaduje nadále dlouhodobou ani intermitentní antisekretorickou léčbu.

Zároveň je třeba mít na paměti, že s klesající prevalencí infekce *H pylori* v populaci stoupá procento peptických vředů *H pylori* negativních, a to s výrazným podílem těch, kde užívání nesteroidních antirevmatik má podíl na patogenezi choroby.

*H pylori* je uznáván jako etiologický faktor rakoviny žaludku. Nicméně jen u zlomku infikovaných *H pylori* dojde k rozvoji onemocnění a nejsou důkazy o tom, že eradikace *H pylori* snižuje riziko rakoviny žaludku. Není tedy důvod k populační depistáži ani k léčbě asymptomatických pozitivních pacientů.

Infekce *H pylori* není rozpoznána jako faktor zvyšující riziko extragastrointestinálních onemocnění. Infekce *H pylori* není důvodem k pracovní neschopnosti.

### Literatura

1. Tytgat G., Treatment of Helicobacter pylori Infection : Management of Patients with Ulcer Disease by General Practitioners and Gastroenterologists. Gut 1998; 43 (suppl): S24-26.
2. Fixa B., Komárková O., Nožička Z. Eradikace Helicobacter pylori po týdenní léčbě omeprazolem, klarithromycinem a metronidazolem, Čes. a Slov. Gastroenterologie, 1998, r.52, č.1. 18-20
3. De Boer W.,Laat L.Megraud F.Diagnosis of Helicobacter pylori infection.Current Opinion in Gastroenterology, 2000, 16 (suppl):S5-S10
4. McColl K., Malfertheiner P. Helicobacter pylori and functional dyspepsia. Current Opinion in Gastroenterology 2000, 16 (suppl 1):S29-S32

### 5.3. Doporučené postupy pro přístup k infekci H. pylori v primární péči: implementační strategie

**Guidelines on the management of H.pylori in primary care : development of an implementation strategy.**

Niek J de Wit, Juan Mendive<sup>a</sup>, Bohumil Seifert<sup>b</sup>, Fabrizio Cardin<sup>c</sup> and Greg Rubin<sup>d</sup>

Julius Centre for General Practice and Patient Oriented Research, UMC, Utrecht, <sup>a</sup>La a Health Centre, Barcelona, Spain, <sup>b</sup>Charles University of Prague, Czech Republic, <sup>c</sup>Padova, Italy, <sup>d</sup>Centre for Primary Health Care Studies, University of Sunderland, UK.

*Niek J de Wit, Juan Mendive<sup>a</sup>, Bohumil Seifert<sup>b</sup>, Fabrizio Cardin<sup>c</sup> and Greg Rubin<sup>d</sup>, Family Practice 2000, 17:S27-S32*

**Background.** Clinical guideline programmes as being developed in many European countries contribute to quality of care in general practice. The applicability of multicountry guidelines will depend on country-specific circumstances. Implementation programmes are required for optimal compliance with guidelines.

**Objective.** In order to achieve optimal follow-up of the European Society for Primary Care Gastroenterology (ESPCG) *Helicobacter pylori* guidelines in general practice, we analysed factors that might obstruct compliance at national level, and integrated this in implementation programmes.

**Method.** Discussion groups in eight participating countries reviewed epidemiological characteristics and diagnostic and therapeutic resources that would hinder applicability. The groups also indicated potential constraints to optimal compliance and developed a national implementation programme.

**Results.** *Helicobacter pylori* infection rates and peptic ulcer incidence vary widely across Europe, as do the availability, access and reimbursement of diagnostic test facilities for *H.pylori*. Minor adaptation of the ESPCG guidelines is required in some countries. Implementation programmes have been developed and partially carried out in all countries.

**Conclusion.** A pan-European approach to *H.pylori* guideline development should result in a framework of best practice into which nationally specific details can be incorporated, thus guaranteeing optimal follow-up of the guidelines and true improvement of dyspepsia management in primary care.

**Keywords.** Dyspepsia, guidelines, *H.pylori*, implementation.

## Introduction

Guideline development programmes for the management of clinical problems in primary care are under way in a number of European countries. <sup>1,2</sup> In Finland, >700 guidelines have been produced, in France and Holland >70, and similar developments are taking place in other countries. The essential features of these programmes are similar: the content of the guidelines is evidence based as far as possible, systematic literature reviews are used to collect the evidence and systematic consensus procedures to fill in the gaps. Close attention to the implementation process is seen as important to ensure that the resulting guidelines are actually used by clinicians. <sup>3</sup>

In the past decade, many guidelines have been produced on the management of *Helicobacter pylori* <sup>4,5</sup>, some at European level (the Maastricht Consensus Report<sup>6</sup>). Gastroenterologists, with their secondary care perspective, have led the development of most of these guidelines. Primary care guidelines have been produced in some countries (Scottish Intercollegiate Guidelines Network,<sup>7</sup> British Society of Gastroenterology,<sup>8</sup> Belgian Consensus Meeting on Pylori-related disease<sup>9</sup>), but these have primarily a local, i.e. national, applicability.

Some of these guidelines have been disseminated widely through professional literature, marketing or via postgraduate teaching programmes. Nevertheless, the level of knowledge about the significance of *H.pylori* infection varies amongst GPs, <sup>10,11</sup> as does the extent to which *H.pylori* eradication is involved in their management of dyspepsia. <sup>12,13</sup> Primary care management of *H.pylori* and dyspepsia is often not in line with policies advocated through guideline



programmes, with consequences for the quality of care.<sup>11-13</sup> In the USA, 18% of the primary care eradication programmes were judged ineffective.<sup>11</sup> In five practices in Scotland, 56 different eradication regimens were used, leaving half of the patients with persistent complaints after treatment.<sup>14</sup>

There is strong evidence that valid guidelines can change clinical practice and outcome of care, but solid implementation steps are essential elements to make professionals use the guidelines. In the cyclical process of changing clinical practice, a number of steps should be considered: development of a proposal for changes; anticipation of obstacles to change; and plans to overcome these obstacles.<sup>15</sup>

What are the conditions for optimal compliance with guidelines? As far as the content is concerned, a number of aspects are important. Evaluation of 13 000 clinical decisions by 61 GPs regarding 10 guidelines from the Dutch programme revealed that 61 % of these decisions were in line with the instruction from the guidelines.<sup>16</sup> Follow-up of guidelines was better if they were clearly described, not controversial, if they did not imply a change in existing clinical practice and if they were evidence based. Clinicians are more likely to follow guidelines if they have played a role in creating them.<sup>17</sup>

Various strategies can be used for implementing guidelines: educational approaches (focusing on training the GPs in using the guidelines), epidemiological (spreading the scientific evidence behind it), marketing (selling the guideline as a product) and behavioural (rewarding the GPs for using it) strategies.<sup>15</sup> There is no straightforward answer to the question of which of these interventions can best be applied. Systematic reviews on implementation strategies indicate that transfer of knowledge alone is often inadequate, that practice and local circumstances have to be considered and that feedback on performance is important.<sup>18</sup> A review of 91 implementation studies indicated a number of factors contributing to optimal compliance: development by colleagues; introduction in a contextual learning setting; the use of patient-mediated interventions; feedback on performance; and financial reward."

Evaluations of guideline programmes on management of gastrointestinal problems are scarce.<sup>19,20</sup> To date, no experimental evaluations of *H.pylori* management guidelines are known.

Taking outcomes of implementation research into account, close attention has to be paid to applicability and acceptability of guidelines, possible obstructing factors and implementation plans. As the effectiveness of 'test and treat' strategies is known to be related directly to the prevalence of *H.pylori* and peptic ulcer disease,<sup>21</sup> management strategies might need adaptation to country-specific circumstances. The availability of diagnostic tests incorporated in the guidelines, and reimbursement for use in primary care are very important conditions for compliance. Traditions in co-operation with secondary care specialists and regulations from health authorities might hinder implementation of *H.pylori* guidelines.

As part of the European Society for Primary Care Gastroenterology (ESPCG) *H.pylori* guidelines development project, we addressed the issue of guideline implementation. We used as our theoretical model the work by Grol on changing clinical practice.<sup>15</sup> Our approach was focused on the following three questions:

1. What country-specific characteristics of dyspepsia and its management might influence applicability the ESPCG guideline?
2. What other factors might hinder compliance with the guidelines?
3. What strategies can be adopted for optimal compliance at national level?

## Methods

The development process of the ESPCG guidelines, with its systematic review and consensus process, is described elsewhere.<sup>22</sup> After the guideline text was finalized, it was returned to the national GP groups who had participated in the development process, accompanied by three sets of questions. The first regarded the applicability of the guidelines in their present form in their country. The project team asked for an overview of country-specific epidemiological characteristics of dyspepsia and *H.pylori* infection, and of the availability of and the possible reimbursement for *H.pylori* testing and treatment options. We asked participants for literature references for the epidemiological data.

The second question regarded any other possible obstructing factors. Based on the literature, we drew up a list of factors that might hinder compliance with the guidelines in *H.pylori* management. We asked the groups to provide us with detailed comments on possible obstructing factors in their country and any adaptations to the guideline that might be required.

Finally, we provided a prompt list of possible implementation strategies and asked the groups to indicate which strategies they considered suitable for their country, together with proposals of their own. They were invited to construct an implementation action plan with a timetable. Responses were collected in a structured format to facilitate subsequent analysis.

Between May and August 1999, eight of the participating countries convened their national groups in order to consider implementation using the framework described. The moderator for each group was free to vary the group membership in order to include participants with generic expertise in guideline development. One country (Belgium) was unable to reconvene its group in the time allowed.

## Results

Questionnaires were returned from discussion groups in eight countries.

### *Epidemiological characteristics*

*Helicobacter pylori* infection rates in the community differed widely (Table 1). Three levels of infection could be discriminated: high (Italy, Spain and Poland), intermediate (Sweden and the UK) and low (Holland and Denmark). In general, the infection rate of patients consulting for dyspepsia was higher than in the community, but again three bands could be discriminated. Most of the data were supported by literature references. The peptic ulcer disease (PUD) prevalence varied between 4 and 18% among patients consulting for dyspepsia. The duodenal ulcer (DU)/gastric ulcer (GU) ratio varied from 7:1 (Czech Republic) to 2:1 (Sweden and Holland). Countries with a high *H.pylori* infection rate also had a relatively high prevalence of DU. Most of these data were gathered from open access gastroscopy studies. The *H.pylori* resistance rates for metronidazole generally varied between 17 and 30%, with the highest resistance in Poland (70%). The resistance to Clarithromycin was in general low.

**TABLE 1** *Epidemiological characteristics of dyspepsia and H.pylori in eight countries*

	H. pylori infection % (community)	H. pylori infection % (consulters)	Duodenal ulcer % (consulters)	Gastric ulcer % (consulters)	Metronidazole resistance	Clarithromycin resistance
Czech Republic	45-60	60-70	15	1-2	25-30	3-4
Denmark	22	30	9	4	30	<1
Holland	15	25	4	2	17	1
Italy	60	71	14	3.7	17	7
Poland	73	85	3	0.7	70	3
Spain	60	50-60	10	?	27	5-6
Sweden	38	?	10	6	29	1
UK	30	50	5	1	30	?

*Diagnostic and therapeutic resources*

Gastroscopy is available in all countries, usually via open access (Table 2). In Spain, 30% of GPs do not have direct access to endoscopy facilities, and referral of the patient to a gastroenterologist is required. Though the [<sup>14</sup>C]urea breath test (UBT) is available in all countries, in only three countries (UK, Sweden and Spain) do GPs have open access to its use. In all the other countries, either GPs have no access to this diagnostic facility, or it is not reimbursed for use in primary care. Of the serological tests, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) is widely available, though in Poland and Spain its practical use is limited because of health care regulations (reimbursed only after recommendation by specialist). Near patient serological testing (NPT) is not reimbursed for use in primary care in a number of countries (Holland, Italy and East European countries).

Drugs for *H.pylori* treatment are available everywhere, though ranitidine bismuth subcitrate (RBC) is not marketed yet in all countries. GPs in the Czech Republic and Italy face particular problems in *H.pylori* treatment because prescription of proton pump inhibitors (PPIs) is only reimbursed after the presence of a peptic ulcer or severe gastritis is confirmed by endoscopy.

**TABLE 2** *Availability and direct access for GPs to tests and treatment facilities for H.pylori in eight countries*

	UBT	ELISA	NPT	Open access endoscopy	PPI	Clarithromycin	RBC
Czech Republic	-	+	- <sup>a</sup>	+	+ <sup>b</sup>	+	-
Denmark	-	+	+	+	+	+	+
Holland	-	+	- <sup>a</sup>	+	+	+	+
Italy	-	+	- <sup>a</sup>	+	+ <sup>c</sup>	+	+ <sup>c</sup>
Poland	-	+ <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	+	+	+	-
Spain	+/-	+/-	+/-	-/+	+	+	+
Sweden	+	+	+	+	+	+	-
UK	+/-	+	+	+	+	+	+

<sup>a</sup> Not reimbursed for use in primary care.

<sup>b</sup> Only after recommendation by secondary care specialist.

<sup>c</sup> Only after endoscopic confirmation of PUD.

+/- Differences in access and availability between regions.

### *Constraints to implementation*

The groups identified a number of potential obstacles at a national level for implementation of the ESPCG guidelines (Table 3). Access to efficient and high-quality test facilities was a major concern in countries where availability of NPT or UBT for primary care physicians was limited. Treating *H.pylori* according to the ESPCG guidelines was not expected to be a problem in most of the countries involved, although Italy and the Czech Republic indicated the structural problem with reimbursement of PPI only after secondary care recommendation. In some countries, the support from secondary care for primary care guidelines was expected to be low, either because there was no tradition of primary-secondary care dialogue, or because of the hierarchical nature of the health care system. In all except two countries, the discussion groups indicated that the government, or the health authorities, obstructed optimal compliance with the ESPCG guidelines because of economic regulations, budgeting or access restrictions for primary care doctors. Finally, a number of groups indicated that the level of knowledge about *H.pylori* and dyspepsia among their colleagues varied widely, and expressed concern about whether this would be adequate to deal with the management as described in the ESPCG guidelines.

In some countries, the ESPCG guidelines were not considered to be feasible in their present form. The recommended 'test and treat' policy at second presentation was thought to be inefficient for Holland and Denmark, because of low *H.pylori* infection and PUD prevalence rates. GPs in Sweden prefer earlier endoscopy instead of *H.pylori* 'test and treat', because of excellent endoscopic facilities. Finally, because of health regulations, a test and treat strategy is not practicable in Italy, as PPI use is not reimbursed without prior endoscopy.

**TABLE 3** *Implementation of the ESPCG guidelines at national level; obstacles identified*

	Test availability for GPs	Treatment availability	Co-operation with secondary care	Health regulations; reimbursement	Knowledge about Hp amongst GPs
Czech Republic	+	+	-	+	+/-
Denmark	-	-	+/-	-	-
Holland	+	-	-	+	+/-
Italy	+	+	+	+	+
Poland	+	-	+	+	+
Spain	+	-	+	+	+
Sweden	-	-	-	+	+/-
UK	-	-	-	-	+/-

*Implementation strategies*

Each group drew up an implementation plan and indicated a timetable for it. Most adopted educational or epidemiological approaches. The ESPCG guidelines were translated (or planned to be soon) in all countries, and publication in a national journal for general practice had taken place or was planned in the near future in all eight countries (Table 4). In some countries (Spain, Czech Republic and Poland), the discussion groups thought that official endorsement by the National Society for General Practice would stimulate its acceptance. In line with this, the guidelines have been or will be discussed and adopted by the National Society. In some countries, the ESPCG guidelines were to be presented at a national scientific primary care conference.

The ESPCG guidelines were planned to be integrated in CME programmes in a number of countries: in Denmark and Holland, who both have a network of small CME groups, the guideline was to be distributed via the co-ordinators of these groups. In Poland, a network of 12 university postgraduate training centres is going to be involved in CME on the subject. In Spain, the guidelines are going to be integrated in an existing CME programme on PUD. In Denmark, the guidelines were going to be sent to quality assessment groups all over the country for comments and adaptation.

**TABLE 4** *Implementation of ESPCG H.pylori guidelines in eight countries; adaptation required and implementation program as planned*

	Adaptation required	Translation	Publication GP journal	Presentation at GP conference	Confirmation Nat Society	Incorporation in CME
Czech Republic	-	+	+	+	+	
Denmark	Test and treat dubious	+	Planned	Nat GP week 2000	+	+
Holland	No test and treat	+	February 2000	GP scientific Conference 2000		+
Italy	Test and treat not feasible	+	Planned	Discussion with SIGE	+	
Poland	-	+	+		+	+
Spain	-	+	Planned 2000	1998 GP conference	Planned	+
Sweden	Prompt endoscopy	+	+			
UK	-	+	NA		+	-

**Discussion**

The implementation of clinical guidelines at a European level presents a series of unique challenges. The trend towards Europeanization permeates almost every aspect of our daily lives. The benefits of this process are widely acknowledged alongside the importance of preserving individual national identities. In primary health care, considerable progress has been made in developing dialogue across national boundaries.<sup>23</sup> The development and implementation of clinical guidelines is an increasingly important feature of health care and one in which primary care has had a leading role.

Nevertheless, a uniform approach will fail to recognize the different constraints that operate within individual countries and which will influence the process. These include variations in the epidemiology of the disease, the availability of diagnostic and therapeutic services and

health care regulations, all of which can influence its applicability and effectiveness. As a result, a pan-European approach to guideline development should result in a framework of best practice into which nationally specific details can be incorporated. We believe that the ESPCG guidelines offer a framework that can be adapted to country-specific conditions.

There are many factors that determine applicability of the ESPCG guidelines in their general form. In countries with low prevalence of *H.pylori* infection and PUD, the test and treat strategy in cases of recurrent dyspepsia is less likely to be effective, as the number of patients that benefit will be low. In countries with cheap, high-quality, open access endoscopy facilities with short waiting lists, it might be more efficient to go directly for gastroscopy without prior testing for *H.pylori*. On the other hand, in countries with a higher threshold to endoscopy, *H.pylori* diagnostics might contribute to pre-selection for endoscopy. Outcomes of ongoing research will demonstrate the cost-effectiveness of these strategies at various ranges of infection and PUD prevalence.

Some of the obstacles are beyond the control of the individual GP. Health care authorities will have to decide on the inclusion of diagnostic tests for *H.pylori* infection in the primary care budget, and facilitate the development of facilities for UBT. Reimbursement of available tests for use in general practice requires cost-effectiveness arguments. There is hardly any research evidence on the question of what actually is the most cost-effective way to diagnose *H.pylori* infection in primary care, but this is addressed in a number of ongoing primary care research programmes.

Developing a guideline text is only a first step in raising quality in clinical care; the true goal is changing clinical practice. Many guidelines to date have failed to link to a solid implementation plan. We think that involving primary care physicians in developing and implementing guidelines offers a better prospect of changing clinical practice in general practice. By involving contributing groups in the actual implementation process, we were given a good overview of possible obstructing factors, changes in the guideline that might be required and country-specific implementation steps.

So far, the first steps to implementation have been met in most countries: translation, publication and official endorsement. In the near future, the guidelines will be the basis of postgraduate educational programmes in a number of countries. Feedback on performance is thought to be an essential step in CME programmes. In future, other implementation strategies could also be considered. One of the most underestimated approaches is the use of the patient to motivate the GP: in some countries, patients on long-term acid-suppressing drugs are instructed via advertisements in newspapers to consult their doctor about *H.pylori* eradication as an effective alternative. Insurance companies or fund holders could stimulate compliance with the guidelines by reimbursing the extra time that the GP invests in checking all his or her patients on maintenance therapy (economic strategy).

Of course co-operation with secondary care specialists is required for optimal implementation, and primary-secondary care agreement on indications for *H.pylori* diagnosis and treatment at local hospital level would contribute to a uniform, high-quality management of dyspepsia. Finally, further follow-up through implementation research will have to demonstrate whether clinical practice around *H.pylori* did actually change in the countries involved.

## References

- <sup>1</sup> Woolf SH, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines, potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BrMedJ* 1999; 318:527-530.
- <sup>2</sup> Hibble A, Kanka D, Pencheon D, Pooles F. Guidelines in general practice; the new Tower of Babel? *Br MedJ* 1998; 317:862-863.

- 3 Buchan H. Clinical guidelines: acceptance and promotion. *Qual Health Care* 1993; 2:213-214.
- 4 Lee J, O'Morain C. Who should be treated for *H.pylori* infection? A review of consensus conferences and guidelines. *Gastro-enterology* 1997; 113: S99-S106.
- 5 Lee J, O'Morain C. Consensus or confusion: a review of existing national guidelines on *Helicobacter pylori*-related disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9:527-531.
- 6 European Helicobacter Pylori Study Group. Current concepts in the management of *H.pylori* infection. The Maastricht Consensus report. *Gut* 1997; 41: 8-13.
- 7 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Helicobacter Pylori Eradication Therapy in Dyspeptic Disease*. Clinical Guideline Document, 1996.
- 8 British Society of Gastroenterology. *Dyspepsia Guidelines*. 1996.
- 9 Deltenre M *et al.* *Belgian Consensus Meeting on H.pylori Related Disease, Guideline Summary*. 1998.
- 10 Mark Fendrick A, Hirth AE, Chernew ME. Differences between generalist and specialist physicians regarding *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 8:1544-1548.
- 11 Breuer T, Goodman KJ, Malaty HM, Sudhop T, Graham DY. How do clinicians practising in the US manage *Helicobacter* related gastro-intestinal disease? *Am J Gastroenterol* 1998; 93:553-561.
- 12 Lim AGM, Martin RM, Montileone M, Walker AC, Gould SR. *Helicobacter pylori* serology and the management of young dyspeptics: a UK survey of gastroenterologists and general practitioners with an interest in gastroenterology. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:299-303.
- 13 Tytgat G. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: management of patients with ulcer disease by general practitioners and gastroenterologists. *Gut* 1998; 43 (Suppl): S24-S26.
- 14 Penston JG, Mistry KR. Eradication of *Helicobacter pylori* in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:139-145.
- 15 Grol R. Beliefs and evidence in changing clinical practice. *Br MedJ* 1997; 315:418-421.
- 16 Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, in't Veld C, Rutten G, Mookink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in clinical practice; observational study. *Br Med J* 1998; 317: 858-861.
- 17 Smith A. In search of consensus. *Br MedJ* 1991; 302:800.
- 18 Wensing M, vd Weijden T, Grol R. Implementing guidelines and innovations in general practice; which interventions are effective? *Br J Gen Pract* 1998; 48: 991-997.
- 19 Grimshaw J *et al.* Developing and implementing clinical practice guidelines. *Clin Effect Bull* No. 8.
- 20 Jones RH, Lydard S, Dunleavy J. Problems with implementing guidelines; a randomised controlled trial of consensus management of dyspepsia. *Qual Health Care* 1993; 2:217-221.
- 21 Roberts AP, Child SM, Rubin GR, de Wit NJ. Tests for *Helicobacter* infection; a critical appraisal from primary care. *Fam Pract* 2000; 17(Suppl2):S12-S20.
- 22 Rubin GP, Meiniche-Schmidt V, Roberts AP, de Wit NJ. The use of consensus to develop guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in primary care. *Fam Pract* 2000; 17 (Suppl 2): S21-S26.
- 23 Grol R, Wensing M, Jacobs A, Baker R. *Quality Assurance in General Practice: The State of the Art in Europe*. Utrecht: Dutch College of General Practice/EquiP, 1993

#### 5.4. Aktualizované doporučené postupy v gastroenterologii: Dyspepsie

##### DOPORUČENÉ POSTUPY

##### Dyspepsie horního typu

**Lukáš K., Hep A., Charvátová E., Dítě P., Jirásek V., Bureš J., Seifert B., Vojtišková J., Koudelka T.**

*Doporučený diagnostický a léčebný postup pro praktické lékaře, který vznikl ve spolupráci Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP a České gastroenterologické společnosti ČLS JEP.*

*Lukáš K., Hep A., Charvátová E., Dítě P., Jirásek V., Bureš J., Seifert B., Vojtišková J., Koudelka T. Čes a slov. Gastroent. a Hepatol., 2004, roč. 58, č. 4, s.*

## Charakteristika

**Dyspepsie** je souhrnné označení souboru polymorfních trávicích obtíží, které jsou většinou projevem různých gastrointestinálních chorob, vyskytují se však často jako průvodní jev při onemocnění jiných orgánů (viz dále).

Stručně lze dyspepsii charakterizovat jako souhrn obtíží, které nemocný lokalizuje do oblasti trávicího ústrojí. Podle převahy lokalizace do horní nebo dolní části, lze dyspepsii rozdělit na **dyspepsii horní** – stálá nebo opakující se bolest nebo nepohoda (dyskomfort) lokalizovaná do epigastria nebo okolí pupku, a **dyspepsii dolní** – bolest nebo nepohoda v celém břiše spojená většinou s poruchou vyprazdňování. Dále v textu je dyspepsii míněna dyspepsie horního typu. Vedle bolestí v epigastriu pacienti s dyspepsií popisují dyskomfort, pocit předčasné sytosti, plnosti po jídle, nauzeu, nechutenství, říhání, nadýmání, méně často zvracení.

Dyspepsie horního typu je častým problémem v primární péči. Úkolem praktického lékaře je na základě cílené anamnézy a klinického vyšetření zhodnotit závažnost a možnou organickou příčinu obtíží a rozhodnout o dalším postupu; symptomatické léčbě, dalším vyšetřování nebo předání pacienta do péče specialisty.

## Hlavní epidemiologická charakteristika

Průměrně 25–50 % lidí má během života dyspeptické obtíže, ale jen jedna čtvrtina z nich vyhledá lékaře. Obtíže se vztahem k horní části trávicího ústrojí představují asi 5–10% zatížení všeobecné praxe. Aktuálně zjištěná prevalence infekce *H. pylori* v české populaci je 41 % a je stejná u pacientů s dyspepsií jako u pacientů bez těchto symptomů.

## Etiopatogeneze a klasifikace

Příčinou dyspeptických obtíží mohou být jak organické abnormality trávicího systému (např. peptický vřed, zánět jícnu, onemocnění žlučníku, pankreatu, střev, malignity, polékové změny na sliznici), tak funkční změny. V patofyziologii funkčních obtíží je významná alterovaná motilita, zvýšená viscerální senzitivita, dysregulace osy CNS – trávicí ústrojí, vlivy sociokulturní a psychosociální.

*Klasifikace dyspepsie:*

- *dyspepsie nevyšetřená* (organicita vyšetřením nevyloučena);
- *dyspepsie organická* (způsobená organickým onemocněním zažívacího systému);
- *dyspepsie funkční* (organicita vyšetřením vyloučena);
- *dyspepsie druhotná* (příčina, související s onemocněním mimo trávicí ústrojí – gynekologická, urologická, endokrinní, metabolická, psychogenní).

Klasifikace podle Mařatky, dále rozděluje horní funkční dyspepsii na (v závorce uvedeny odpovídající jednotky klasifikace římské):

1. Dráždivý žaludek (ulcer-like dyspepsia).
2. Chabý žaludek (dysmotility-like dyspepsia).
3. Atypické tvary (non-specific dyspepsia).

*Podle průběhu* dělíme dyspepsie na dyspepsie **akutní** (většinou infekčního nebo alimentárního původu) a dyspepsie **chronické** (které mají dlouhodobý, déle jak 2 měsíce trvající, intermitentní, případně sezónní průběh a jsou podmíněné buď organicky nebo funkčně).



Mikrob *Helicobacter pylori* má důležitou roli v etiopatogeneze peptického vředu a je hodnocen jako karcinogen 1. třídy, ale jeho vztah k funkční dyspepsii je nejasný.

## Diagnostika a diferenciální diagnostika

Základem vyšetření je podrobná anamnéza k vyloučení extragastrointestinálních příčin dyspepsie, podchycení alarmujících příznaků a rizikových faktorů, jakými jsou užívání ulcerogenních léků (NSAR, kortikoidy), kouření, chronická onemocnění, familiární zátěž. Mezi **alarmující příznaky** jsou počítány: nevysvětlitelný úbytek hmotnosti, opakované zvracení, hemateméza, melena, neobjasněná hypochromní anémie, dysfagie, silná bolest v epigastriu, rezistence v epigastriu, nebo jinde v břiše, náhle vzniklá dyspepsie nebo změna charakteru dřívějších dyspeptických obtíží u pacienta staršího 45 let nebo obtíže u pacienta po operačním zákroku. Výše popsané příznaky jsou indikací k neodkladné nebo včasné gastrokopii a abdominální sonografii. Zvláštní pozornost zasluhují pacienti léčení nesteroidními antirevmatiky – viz doporučený postup „Prevence a léčba gastropatie z nesteroidních antirevmatik.“

Somatické vyšetření pacienta je nezbytné, ale obvykle nevede k objasnění obtíží.

Základem rozhodovacího procesu je pečlivé zhodnocení získaných anamnestických dat a klinického nálezu, na jejichž podkladě je zahájena empirická léčba a /nebo navržen sled laboratorních a dalších vyšetření.

Do základního laboratorního vyšetření (pokud nebylo provedeno v posledních 2 měsících) je vhodné zařadit kompletní krevní obraz, sedimentaci červených krvinek, nebo CRP, glykemii, ureu, kreatinin, bilirubin, AST, ALT, GMT, ALP, amylázy, vyšetření moči a sedimentu. Dále podle klinické situace pacienta odešleme ke gastrokopii a/nebo provedeme ultrasonografické vyšetření celého břicha, (event. parazitologické vyšetření stolice), a u žen je vhodné kontrolní gynekologické vyšetření. Další specializovaná vyšetření (24hodinová pHmetrie, motilitometrie, stanovení zevní pankreatické sekrece, radionuklidové vyšetření pasáže žaludkem, dynamická cholescintigrafie) patří již do indikace specialisty.

## Přístup k pacientovi s nevyšetřenou dyspepsií

Na základě subjektivních obtíží, anamnézy a objektivního vyšetření vyloučit příčiny mimo trávicí ústrojí. Dalším krokem je specifikace jednotlivých nemocných.

### 1. Pacient mladší 45 let bez alarmujících příznaků

U pacienta doporučíme režimová opatření a symptomatickou léčbu antisekreční (blokátory protonové pumpy, H<sub>2</sub>-blokátory) případně prokinetika.

Gastrokopii indikujeme symptomatickým pacientům, kteří vyžadují nebo potřebují ujištění a u kterých empirický postup nevedl k úlevě od obtíží.

Mezinárodní doporučení připouští i postup *test&reat*, kdy je pacientovi proveden test na *Helicobacter pylori* (dechový test s ureou značenou izotopem uhlíku, sérologie je nespolehlivá) a v případě positivity je indikována eradikace. Z tohoto postupu profitují pacienti s peptickým vředem v pozadí obtíží a jen část pacientů s funkčními obtížemi.

### 2. Pacient starší 45 let s nově vzniklými nebo změněnými příznaky

Je indikován ke gastrokopickému vyšetření a abdominální sonografii.

### 3. Pacient užívající nesteroidní antirevmatika

viz doporučený postup „Prevence a léčba gastropatie z nesteroidních antirevmatik“.

## Přístup k pacientovi s vyšetřenou dyspepsií

### 1. Pacient s peptickým vředem v anamnéze

Viz doporučený postup „*Peptický vřed*“.

### 2. Pacient s funkční dyspepsií

Důležitým momentem při léčbě funkčních poruch je důvěra mezi lékařem a pacientem. Lékař by měl znát rodinné zázemí pacienta, charakter jeho zaměstnání a koníčků, životosprávu a rizikové faktory životního stylu. Jen tak může svým empatickým přístupem a uklidněním pacienta přispět k ústupu jeho obtíží. Doporučíme pravidelnost v příjmu potravy a tekutin, pravidelnost spánku a pravidelný a dostatečný odpočinek. Není důvod ke speciální dietě, ale pokud pacientovi vyhovuje, je namístě.

Pokud doporučení na úpravu životosprávy nedostačuje, přistoupíme k léčbě farmakologické. Vždy se snažíme léčebně ovlivnit vedoucí příznak onemocnění a tím kvalitu života pacienta. Používáme léky ovlivňující vedoucí příznak obtíží pacienta jako jsou **antisekretorika** u pseudoulcerózních obtíží (inhibitory protonové pumpy, antagonisté H<sub>2</sub> receptorů), event. **prokinetika** u poruch motility a) ve smyslu minus (metoklopramid, domperidon, itoprid), b) ve smyslu plus (pinaverium bromid).

U některých pacientů mají vedle psychologického přístupu dobrý efekt podpůrná psychofarmaka. Vhodné jsou přípravky s krátkým nebo středním poločasem (alprazolam, oxazepam). U pacientů s depresivním laděním jsou indikována antidepresiva. Při nespavosti indikujeme na kratší dobu hypnotika.

**Eradikační léčba** není u pacientů s funkční dyspepsií podle současných doporučení indikována, protože její efekt je nejistý.

Léky nepředepisujeme trvale bez náležité kontroly stavu nemocného. U části nemocných s funkčními obtížemi má medikamentózní léčba placebový efekt. Nesmíme nikdy zapomenout, že i funkční dyspeptické obtíže mohou během let změnit svůj charakter a může dojít k organickému onemocnění.

## Organizace péče o nemocné

Většina pacientů s dyspepsií je v péči praktických lékařů. Odbornou péči specialistů potřebují pacienti neodpovídající na léčbu, pacienti s alarmujícími příznaky, se závažným organickým onemocněním nebo pacienti s komplikovaným průběhem nebo recidivou onemocnění.

## Prognóza

Prognóza pacientů s dyspepsií je příznivá z hlediska mortality a vážných komplikací, ale nejistá z hlediska kvality života u těch pacientů, u kterých ani moderní léčba nepřináší úlevu. Zavedením endoskopických vyšetřovacích metod a důslednou léčbou peptických lézí lze předejít těžkým komplikacím na jejich podkladě.

## Prevence

Prevence onemocnění trávicího systému tkví v dodržování režimových opatření s vyloučením rizikových faktorů životního stylu. Klíčovou roli v prevenci a zhodnocení individuálního rizika pacienta má praktický lékař.

## Dispenzarizace

Dispenzarizováni jsou pacienti s prokázaným žaludečním vředem a pacienti po operacích na trávicím systému nebo jiné organické příčině potíží. Režim kontrol by měl být stanoven odborným pracovištěm individuálně.

## Posudková hlediska

Hospitalizace je nutná jen v naléhavých stavech a při komplikovaném průběhu onemocnění. U části pacientů je nutná krátkodobá hospitalizace při endoskopických vyšetřeních. Funkční dyspepsie většinou nevyžadují pracovní neschopnost. Vždy je potřeba postupovat individuálně.

## Literatura

1. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Evaluation of Dyspepsia. *Gastroenterology*, 1998, 114, s. 579-581.
2. Lukáš, K., a kol. Funkční poruchy trávicího traktu. Praha: Grada 2003.
3. Mařatka, Z. Funkční trávicí poruchy. In Mařatka, Z. (ed.) *Gastroenterologie*. Praha: Karolinum, 1999, s. 407-434.
4. Rome II. A Multinational Consensus Document on Functional Gastrointestinal Disorders. *Gut*, 1999, 45, S. II.
5. Whitaker, M. J., Brun, J., Carelli, F. Controversy and Consensus in The Management of Upper Gastrointestinal Diseases in Primary Care. *I. J. C. P.*, 1997, 51, č. 4, s. 239-243.

## 5.5. Aktualizované doporučené postupy: Peptický vřed

**Jirásek V., Vojtíšková J., Lukáš K., Hep A., Charvátová E., Dítě P., Bureš J., Seifert B., Koudelka T.**

Doporučený diagnostický a léčebný postup pro praktické lékaře, který vznikl ve spolupráci Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP a České gastroenterologické společnosti ČLS JEP

*Jirásek V., Vojtíšková J., Dítě P., Lukáš K., Bureš J., Hep A., Seifert B., Charvátová E., Koudelka T. Doporučené postupy. Peptický vřed. Čes a Slov. Gastroent. A Hepatol 2004; roč. 58, č.5, s.194-196*

## Charakteristika a vymezení chorobného stavu

Peptický gastroduodenální vřed je etiologicky nejednotné onemocnění, jehož podstatou je vznik slizničního defektu, který proniká nejméně pod muscularis mucosae. Peptický vřed vzniká výhradně v dosahu kyselého, pepticky aktivního žaludečního sekretu. Patogenezu vzniku peptické léze chápeme tak, že převáží děje, které vedou k autodigesci sliznice pepticky aktivním žaludečním sekretem nad mechanismy chránícími integritu sliznice. Příčiny, které vedou k porušení této rovnováhy, mohou být různé, odrážejí se v následující klasifikaci peptických vředů.

Podle převládající etiologie lze onemocnění peptickým vředem rozdělit takto:

1. Vředová choroba. Takto označujeme ty peptické vředy, u nichž je prokázána infekce *H pylori* a jiné příčiny nejsou přítomny vůbec nebo nehrají významnější roli.
2. Vředy sekundární, které mají jinou zřejmou vyvolávající příčinu než je infekce *H pylori*:

- a) Vředy jako projev gastropatie z nesteroidních antirevmatik (včetně kys. acetylsalicylové).
- b) endokrinní vlivy (Zollingerův - Ellisonův syndrom, hyperparathyreóza).
- c) vlivy stresové (vředy po polytraumatech, po těžkých operacích, po popáleninách).
- d) některé vředy stařecké (cévní a trofické - kareňní vlivy).
- e) některé další vyvolávající příčiny jsou sporné, bez jistějšího průkazu (např. vředy hepatogenní).

O **prevalenci peptického vředu** v české populaci nejsou známa přesná čísla. Odhaduje se, že peptickým vředem (jakéhokoliv původu) onemocní v průběhu života 5-10 % populace.

V posledních letech nesporně dochází k zřetelnému poklesu výskytu vředové choroby a narůstá počet vředů vyvolaných nesteroidními antirevmatiky. Peptický vřed je diagnostikován u 6-7 % pacientů odeslaných praktickými lékaři ke gastrokopii, jak vyplývá ze studií primární péče.

### **PŘÍZNAKY**

Dominantním projevem peptického vředu je obvykle bolest. U duodenálního vředu je to bolest nalačno, tj. za 2 a více hodin po jídle a bolest noční, která se tiší jídlem. U mnohých nemocných jsou přítomny projevy překyselení (pyróza, kyselé zvracení). Dyspeptické potíže u duodenálních vředů nebývají časté.

U žaludečních vředů jsou příznaky méně charakteristické, ale s určitou nepřesností lze říci, že čím je vřed v žaludku lokalizován orálněji, tím bolest vzniká časněji po jídle. Mohou být přítomny dyspeptické potíže (nechutenství, říhání, nausea, váhový úbytek).

U malé části případů peptických vředů (do 10 %) je prvním projevem onemocnění komplikace - perforace nebo krvácení (meléna, případně hemateméze).

Obtíže u vředové choroby přicházejí obvykle ve dvou obdobích v roce (přibližně na jaře a na podzim). U nejčastěji se vyskytujících sekundárních vředů po nesteroidních antirevmaticích sezonní závislost nebývá vyznačena.

Nepodaří-li se vřed léčebně zvládnout, mohou se dostavit **komplikace**: krvácení, penetrace, perforace, stenóza pyloru nebo bulbu.

### **Diagnóza a diferenciální diagnóza**

Pro diagnózu je rozhodující:

1. Pečlivá anamnéza, včetně anamnézy rodinné (častější výskyt vředu v rodinách) a cílené anamnézy lékové (nesteroidní antirevmatika).
2. Gastrokopické vyšetření. Endoskopie je přesnější než rtg vyšetření a umožňuje odběr tkáně k histologickému vyšetření, což je u žaludečního vředu nezbytnou podmínkou postupu lege artis.
3. Vyšetření na přítomnost *H. pylori*. Optimální je vyšetření 2 metodami. Za průkazné a v praxi dobře uskutečnitelné se pokládají tyto metody
  - dechový test s ureou značenou přirozeným izotopem uhlíku  $^{13}\text{C}$  (vzorky je možno dle návodu odesílat poštou na referenční pracoviště),
  - histologické vyšetření bioptických vzorků odebraných z antra a těla žaludku (nejlépe speciálně obarvených), pokud je endoskopie indikována
  - rychlý ureázový test,
  - stanovení antigenu *H. pylori* ve stolici (*HpSA*).
- Sérologické vyšetření přítomnosti protilátek proti *H. pylori* nediodagnostikuje spolehlivě aktuální infekci *H. pylori* a nelze ho proto doporučit.

4. Ostatní vyšetření, např. stanovení gastrinémie, kalcémie, kvantitativní vyšetření žaludeční sekrece, endosonografické vyšetření hloubky invaze, volíme jako zvláštní vyšetření podle konkrétního diferenciálně diagnostického problému, který je třeba řešit.

Před zahájením antisekreční, symptomaticky účinné léčby (IPP, antagonisté H<sub>2</sub> receptorů) je třeba uvážit, že taková léčba může poměrně rychle zhojit vřed a dodatečně provedená endoskopie již žádnou lézi nemusí prokázat. Pro zahájení eradikační léčby je nezbytný průkaz přítomnosti *H pylori*.

**V diferenciální diagnóze** u žaludečních vředů je důležité odlišit maligní vřed. Proto je nezbytné každý žaludeční vřed endoskopicky sledovat do zhojení a vždy odebrat bioptické vzorky. U duodenálních vředů tato opatrnost není potřebná. Biopsie je nezbytná k odlišení lézí vyvolaných vzácnou lokalizací Crohnovy nemoci v horní části trávicí trubice. Obtížné může být odlišení od povrchných lézí – erozí, jejichž příčiny bývají nejasné.

Podstatné je rozlišení vyvolávajících příčin různých sekundárních vředů. Kausální léčení bude jiné u vředu vyvolaného gastrinomem (syndrom Zollingerův – Ellisonův) a u vředu u gastropatie z nesteroidních antirevmatik.

## Léčba

Onemocnění vředovou chorobou alteruje celý organismus. Je proto třeba zavést u nemocných léčebný režim. Ten spočívá v klidném prostředí, v dostatku spánku a v omezení nadměrné fyzické zátěže. Kouření prokazatelně zhoršuje hojení peptické léze.

Jelikož bylo prokázáno, že neexistuje žádná dieta, která by prokazatelně urychlila hojení vředu, nejsou nutná přísná restriktivní dietetická opatření. Stravu volí nemocný podle individuální tolerance. Nedoporučujeme pouze ty složky potravy, které stimulují žaludeční sekreci a nemají neutralizační schopnost (káva, silný čaj, nápoje obsahující kolu a alkohol). Je vhodné jíst v menších porcích a častěji.

U vředové choroby s prokázaným *H pylori* je základem léčby eradikace *H pylori*. Podstatou eradikační terapie je kombinace inhibitoru protonové pumpy (IPP) (omeprazolu, pantoprazolu, lansoprazolu, rabeprazolu, esomeprazolu) s 2 antimikrobiálními prostředky. Prokazatelně osvědčený je pro první volbu amoxicillin (A) a klarithromycin (C) (tab.1). Maastricht 2 – 2000 Consensus Report doporučuje eradikaci začít kombinací OAC, metronidazol použít až v případě selhání eradikační léčby ve čtyřkombinaci (případně v trojkombinaci) 2. volby.

Léky se podávají ve dvou denních dávkách, obvykle po dobu 7 dní. Důležitá je spolupráce nemocného. Nekompletní absolvování léčebného schématu prokazatelně snižuje úspěšnost eradikace a přispívá k vzniku rezistence. Úspěšnost léčby snižuje, kromě nedostatečné spolupráce nemocného, především již existující rezistence na použítá antibiotika nebo chemoterapeutika. S ohledem na vznik rezistence je nevhodné kombinovat metronidazol (M) s klarithromycinem v jednom léčebném režimu.

Podle zahraničních zkušeností je za dostatečně účinnou pokládána léčba využívající kombinaci komplexní sloučeniny bismutocitrátu s ranitidinem (ranitidini bismuthi citras) s klarithromycinem nebo amoxicillinem.

Je účelné připomenout známé skutečnosti: amoxicillin nelze podávat při alergii na penicilin, metronidazol by se neměl podávat v těch případech, kde lze předpokládat požívání alkoholu.

Po ukončené eradikační léčbě není nutné žádné medikamentózní doléčení, zhojení vředové léze již proběhne spontánně.

Pacient s dříve diagnostikovaným vředem, který má obtíže nebo vyžaduje dlouhodobou antisekreční terapii, je též indikován k eradikační terapii, pokud je ověřena *H pylori* pozitivita.

## Selhání eradikační léčby

Přibližně u 10-20 % nemocných eradikace není úspěšná. Při selhání eradikační léčby je třeba eradikaci opakovat. Je vhodné nemocného znovu poučit o nezbytnosti absolvovat léčebný režim v plném rozsahu, pokud ovšem nejsou přítomny závažné nežádoucí účinky.

V léčebném schématu 2.volby změním kombinaci antimikrobiálních prostředků, případně změním dávkování a lze i prodloužit délku léčby na 10 -14 dní.

Při selhání eradikace přípravky první volby (IPP + A + C) je možno použít inhibitor protonové pumpy, amoxicillin (nevzniká rezistence) a nitroimidazolový přípravek (metronidazol nebo ornidazol).

V léčebné kombinaci je možno použít též azithromycin + ornidazol + omeprazol.

Při selhání eradikace přípravky 1. volby je žádoucí předat nemocného do péče specialisty; v těchto případech je na místě vyšetření citlivosti (rezistence) na antimikrobiální léky.

U nemocných, u kterých nedosáhneme úlevy eradikací, podáváme dlouhodobě nebo podle potřeby symptomatickou antisekreční léčbu. Nejúčinnějšími přípravky jsou inhibitory protonové pumpy. Pacienta je třeba sledovat, nebo znovu zvážit etiologii obtíží.

## Kontrola účinnosti eradikace

O účinnosti eradikace je vhodné se přesvědčit kontrolním vyšetřením *H pylori*, ale nejdříve za 4 týdny po skončené eradikační léčbě. Jako kontrolní vyšetření je vhodný dechový test s ureou značenou <sup>13</sup>C, vyšetření bioptických vzorků, je-li endoskopická kontrola indikována (u žaludečních vředů vždy), nebo stanovení antigenu *Helicobacter pylori* ve stolici (*HpSA*).

Vyšetření bioptické částice odebrané při gastroskopii na *H pylori* je vhodné tehdy, nejsou-li dechový test nebo vyšetření *HpSA* dostupné. Kontrolní gastroskopické vyšetření po léčbě s odběrem biopsií též na vyšetření *H pylori* je absolutně indikované u vředů lokalizovaných v žaludku.

Vhodným doléčením nemocných s vředovou chorobou může být lázeňský léčebný pobyt.

**Léčba sekundárních peptických vředů** je zaměřena, pokud je to možné, na vyvolávající příčinu. Ve většině případů platí za prokázané, že dostatečné potlačení kyselé žaludeční sekrece přinese uspokojivý léčebný účinek. Nejúčinnější jsou vysoké dávky IPP, tvrdí se že dávka 2x 60 mg omeprazolu zhojí i vředy u většiny případů syndromu Zollingerova- Ellisonova.

Vředům při gastropatii z nesteroidních antirevmatik je věnován zvláštní doporučený postup.

## Prognóza

Úspěšná eradikační léčba zásadním způsobem změnila průběh vředové choroby. Procento relapsů vředu je nízké (< 10 %), v řadě případů lze hovořit o vyléčení vředové choroby. U nemocných, u nichž došlo k recidivě se ukazuje, že ve většině případů šlo o neúplnou eradikaci *H.p.* Je prokázáno, že k reinfekci dochází vzácně (asi u 1 % recidiv).

U vředů sekundárních je prognóza příznivá, podaří-li se odstranit vyvolávající příčinu.

## Prevence

Řada důkazů svědčí o tom, že riziko získat infekci *Helicobacter pylori* závisí do značné míry na sociálních a hygienických podmínkách v dětství. Tudíž určitý životní

standard a možnost dodržování základních hygienických podmínek je současně i prevencí vředové choroby. Dodržování zásad správné životosprávy, abstinence v kouření a prevence psychicky zatěžujících situací může znamenat předcházení a oslabování spouštěcích mechanismů vředové choroby.

### Posudková hlediska

Hospitalizace je nezbytná u akutně komplikovaného peptického vředu (krvácení, perforace, penetrace). Při nekomplikovaném průběhu zcela vyhovuje léčba ambulantní. O pracovní neschopnosti je třeba rozhodnout podle individuálních pracovních podmínek nemocného. Dlouhodobá pracovní neschopnost není, až na výjimky, potřebná.

### Tabulka č. 1 Osvědčené eradikační kombinace

Kombinace IPP + A + M (O) případně jako 2. volba při selhání eradikace.

1. volba IPP	1. antibiotikum	2. antibiotikum (chemoterapeutikum)
Omeprazol 2x 20 mg Pantoprazol 2x 40 mg Lansoprazol 2x 30 mg Esomeprazol 2x 40 mg	Amoxicilin (A) 2x 1 g „ „	Clarithromycin (C) 2x 250 (500) mg nebo Metronidazol (M) 2x 400 (500) mg nebo Ornidazol (O) 2x 500 mg

Kombinace IPP + A + M (O) případně jako 2. volba při selhání eradikace.

### Tabulka č. 2 Alternativní volba při neúspěšné eradikační léčbě

<b>Azithromycin</b>	1000 mg,
<b>Ornidazol</b>	místo metronidazolu 2x 500 mg
<b>Omeprazol</b>	(nebo jiný IPP) 2x 20 mg

### Literatura

1. Dítě P: Vředová nemoc žaludku a duodena. Galén, Praha 2000.
2. Gisbert J.P., Pajares J.M.: Review article: Helicobacter pylori „rescue“ regimen when proton pump inhibitor- based triple therapies fail. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002,16, 1047-1057.
3. Jirásek V., Pulgretová D., Samek M. et al.: Kombinovaná eradikační léčba s Helicidem (omeprazol, Léčiva a.s.) u nemocných vředovou chorobou žaludku a duodena. Čes. a slov. Gastroent. 2000, 54, 2, 52-55
4. Jirásek V.: Endoskopické vyšetření u onemocnění s acidopeptickou patogenezi. Prakt.Lék. 2003,83,5: 261-262.

5. Malfertheiner P., Mégraud F., Morain C.O. et al.: Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht 2 – 2000 Consensus Report. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002, 16:167-180.
6. Seifert B., Bureš J.: Diagnostika a léčba infekce Helicobacter pylori. Prakt. Lék. 2003,83, 2, 72-75.

## **5.6. Aktualizované doporučené postupy: Prevence a léčba gastropatie z nesteroidních antirevmatik (antiflogistik)**

**Dítě P., Seifert B., Jirásek V., Lukáš K., Bureš J., Hep A., Charvátová E., Vojtíšková J., Koudelka T.**

Doporučený diagnostický a léčebný postup pro praktické lékaře, který vznikl ve spolupráci Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP a České gastroenterologické společnosti ČLS JEP.

*Dítě P., Seifert B., Jirásek V., Lukáš K., Bureš J., Hep A., Charvátová E., Vojtíšková J., Koudelka T. Čes a slov. Gastroent. a Hepatol., 2004, roč. 58, č. 4, s.*

### **Vymezení základních pojmů**

**Gastropatie z nesteroidních antirevmatik (NSAID)** je iatrogeně vyvolaná klinická jednotka, která má definovanou patogenezi a měnlivý klinický a patologicko-anatomický obraz. Vzniká systémovým působením nesteroidních antirevmatik (včetně kyseliny acetylsalicylové). Poprvé tento název použil Sanford H. Roth v r. 1986.

### **Epidemiologická data**

Gastropatie z NSAID je jednou z nejčastějších příčin onemocnění žaludku. Klinicky zjevné obtíže se vyskytnou u 3–5 % nemocných užívajících NSAID, závažné komplikace postihnou 1–2 %. Avšak při vysoké spotřebě NSAID tato čísla dokládají závažný zdravotní problém. Prevalence osob ve věku nad 65 roků užívajících alespoň 1× týdně NSAID dosahuje v USA 70 %. Polovina z nich užívá nejméně 7 dávek za týden. U nemocných, kteří pravidelně užívají NSAID, lze při endoskopickém vyšetření zjistit erozivní změny žaludeční sliznice až v polovině případů. Podle amerických dat je roční mortalita způsobená komplikacemi léčby NSAID stejná jako u bronchiálního astmatu nebo karcinomu děložního čípku.

Riziko vyvolání postižení sliznice trávicího traktu je závislé na druhu NSAID. Jestliže riziko při medikaci brufenem se rovná 1,0, pak u diclofenaku činí 2,3, acetylsalicylové kyseliny 4,8, indomethocinu 8,0 a ketoprofenu dokonce 10,3.

### **Patogeneze**

Gastropatie z NSAID je soubor nežádoucích účinků, které vznikají systémovým působením léků této lékové skupiny.

NSAID inhibují prostaglandin cyklooxygenázu (COX), důsledkem je inhibice syntézy prostaglandinů (PG).

Endogenní prostaglandiny stimulují a regulují všechny podstatné protektivní mechanismy trávicí trubice (žaludeční hlen, mikrocirkulace, regenerační schopnost sliznice, alkalická sekrece), které ochraňují žaludeční sliznici před autodigescí pepticky aktivního žaludečního sekretu.

Cyklooxygenáza (COX) není jednotný enzym, existují 2 izofomy: COX 1 a COX 2.



COX 1 se tvoří fyziologicky v různých orgánech (žaludek, ledviny, trombocyty a další), stimuluje sekreci endogenních „ochranných“ prostaglandinů. Inhibice COX 1 = nežádoucí účinky NSAID.

COX 2 je vlivem zánětlivých podnětů produkována buňkami participujícími na vzniku zánětu (makrofágy, synoviocyty a j.), podílí se na projevech zánětu. Inhibice COX 2 = protizánětlivý účinek NSAID.

### **Klasifikace NSAID**

(podle poměru inhibice obou izoform COX)

I. Neselektivní inhibitory COX 2 – klasická NSAID (ibuprofen, diclofenac, piroxicam, ketoprofen a d.) Podle některých studií nejmenší riziko nežádoucích účinků (NÚ) je spojeno s užíváním ibuprofenu, největší s podáváním piroxicamu.

II. Přednostní (preferenční) inhibitory COX 2 (nimesulid, meloxicam, nabumeton). Snížení NÚ v GIT o 15–20 %.

III. Specifické inhibitory COX 2 – coxiby (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib). Snížení NÚ v GIT o > 50 %.

Kyselina acetylsalicylová (ASA) (Acylpyrin, Anopyrin, Aspirin aj.) patří mezi silné inhibitory COX 1, inhibující tvorbu endogenních prostaglandinů. Nežádoucí účinky mohou vzniknout po jakékoliv dávce ASA.

Účinek NSAID je především systémový, riziko vzniku nežádoucích účinků je spojeno i s těmi lékovými formami, které se pokládají za bezpečné (rektální, parenterální aplikace, „enteric-coated“).

### **Příznaky gastropatie z NSAR**

Klinický obraz NSAID gastropatie je velmi pestrý. Jde obvykle o symptomy svědčící pro poškození horní části trávicí trubice. Příznaky mohou být v řadě případů mírné: anorexie, říhání, pocit tlaku v nadbřišku, lehká nauzea, pyróza. Může se však vyskytnout zřetelná bolest v epigastriu vředového typu, případně zvracení. Vzácně jediným projevem může být sideropenie nebo hypochromní anémie podmíněná vleklými krevními ztrátami z drobných slizničních lézí GIT.

Závažná je skutečnost, že i bez předchozích prodromálních příznaků může dojít i k masivní hemoragii do horní části trávicí trubice nebo k perforaci peptického vředu. Avšak i naopak – trvající dyspeptické obtíže nemusí být známkou hrozící komplikace.

Je doloženým faktem, že není korelace mezi symptomy a tíží objektivních změn doložených endoskopickým nálezem. Uvádí se, že téměř polovina lézí probíhá asymptomaticky. Existují němé léze, kde komplikace je prvním příznakem.

Naopak, skoro v jedné pětině případů jsou přítomny obtíže, při nichž se nedaří endoskopicky prokázat jakoukoliv lézi. Je tedy klinický obraz gastropatie z NSAID velmi zrádný a vybízí k zvláštní ostražitosti.

Nesteroidní antirevmatika poměrně vzácně mohou poškodit také jícen, tenké a tlusté střevo (enterokolopatie z nesteroidních antirevmatik).

### **Diagnóza**

Pro diagnózu je rozhodující **cílená léková anamnéza**. Na užívání NSAID se nelze ptát otázkou „Berete nějaké léky?“, nýbrž „Užíváte Acylpyrin, Anopyrin, Brufen atd.?“, případně

„Co užíváte proti bolestem hlavy, zad atd.“? Příčinou gastropatie z NSAID mohou totiž být také analgetika obsahující kyselinu acetylsalicylovou!

Při symptomech, které opravňují vyslovit podezření na gastropatii z NSAID je rozhodujícím vyšetřením endoskopické vyšetření horní části trávicí trubice.

Při podezření na gastropatii z NSAID je třeba v anamnéze zaznamenat rizikové faktory (viz níže).

**Endoskopický obraz NSAID gastropatie** je velmi pestrý. Endoskopické vyšetření nemusí prokázat žádné makroskopické změny. Můžeme zjistit málo charakteristický obraz iritace sliznice (zarudnutí, prosáknutí). Příznačné jsou slizniční petechie, hemoragické eroze a peptické vředy žaludku/duodena (často mnohočetné, atypicky lokalizované). Jde o sekundární peptické vředy, které nenazýváme vředovou chorobou, nýbrž tyto léze označujeme jako vředy při gastropatii z NSAID.

Endoskopické vyšetření by mělo být provedeno především u rizikových osob (viz dále) a u nemocných se zřetelnými potížemi, zejména počítáme-li s dlouhodobým podáváním NSAR.

RTG vyšetření žaludku nepokládáme za vyšetření dostatečně spolehlivé, většinou neprokáže povrchní slizniční změny a zdroj krvácení.

Ultrasonografické vyšetření břicha je vhodné provést z diferenciálně diagnostických důvodů. Vyloučí se tak afekce žlučníku, případně pankreatu jako možný zdroj obtíží.

### **Rizikové faktory pro vznik NSAID gastropatie**

Tolerance NSAID je individuálně velmi rozdílná. Na základě dlouhodobé celosvětové zkušenosti lze určit osoby, u nichž je riziko vzniku klinicky závažného postižení trávicího traktu při užívání NSAID zřetelně zvýšeno.

Osoby se zvýšeným rizikem pro gastropatii z NSAID:

1. Nemocní užívající NSAID ve vysokých dávkách, zejména jde-li o klasické přípravky (I. skupina). Zvyšující se dávka NSAID jednoznačně zvyšuje i riziko komplikací ze strany GIT.
  2. Jakýkoliv peptický vřed v anamnéze (podezřelá je i pozitivní vředová rodinná anamnéza).
  3. Nemocní s anamnézou krvácení do horní části trávicí trubice.
  4. Vyšší věk (od 65 r.), ale již ve věku 50–64 r. je zaznamenán trojnásobný vzestup krvácení z peptického vředu ve srovnání se souborem mladých.
  5. NSAID v kombinaci s kyselinu acetylsalicylovou nebo kortikosteroidy.
- Za rizikové je nutno pokládat i antiagregační preventivní podávání kyseliny acetylsalicylové v dávce 100 mg.
6. Nemocní léčení antikoagulačními přípravky, zejména osoby vyššího věku.
  7. Nemocní léčení dvěma (a více) lékaři, kteří neznají, co ordinuje druhý.
  8. Nemocní s vysokým operačním rizikem vůbec.
  9. *Helicobacter pylori* a NSAID jsou nezávislé rizikové faktory pro vznik peptických vředů. V jednotlivých případech není možné rozhodnout, zda přítomnost helicobakterové infekce bude vznik vředu podporovat nebo naopak tuto pravděpodobnost snižovat. Spíše převládá názor, že u NSAID dlouhodobě léčených osob, zejména rizikových, by měl být *H. pylori* eradikován.
  10. Nemocní s nespecifickými střevními záněty (ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc).
  11. Mezi osoby se zvýšeným rizikem je třeba počítat i osoby požívající větší množství alkoholu a patrně i silné kuřáky.

## Prevence

Prevence je nejučinnější prostředek ochrany před nežádoucími účinky NSAID.

Pro zmenšení rizika nežádoucích účinků NSAID může sloužit řada opatření, která je třeba důsledně využívat především u nemocných s vysokým rizikem.

– Prvním preventivním opatřením je otázka, zda u pacienta je podání NSAID nezbytné, zda nelze stejného výsledku docílit jinými prostředky (paracetamol, analgetika bez kyseliny acetylsalicylové).

– Zvážit vhodnost alternativní léčby bolesti (paracetamol, tramadol, fyzikální léčba, obstrík, lokální aplikace NSAID v masti, gelu).

– Jestliže jsou NSAID ordinována, pak by měla být předepsána v nejnižší účinné dávce po dobu co nejkratší.

– Nekombinovat NSAID a kyselinu acetylsalicylovou.

– Nízkou dávkou NSAID potencovat (analgetická indikace) kombinací s paracetamolem.

– Přednost dát NSAIDR ze skupiny preferenčních NSAID, na př. meloxicam, v dávce 7,5 mg a i 15 mg denně má prokazatelně menší gastrotoxický účinek než klasická NSAID (v 15 % – 20 %).

– U zřetelně rizikových nemocných je možno volit coxiby (celecoxib, rofecoxib). U obou přípravků je doloženo, že signifikantně (o více jak 50 %) snižují riziko vzniku nejen peptických gastroduodenálních vředů, ale i krvácení z horní části trávicí trubice. Procento těchto nežádoucích účinků je velmi blízké výskytu NÚ při podávání placeba.

– U nemocných dlouhodobě léčených NSAID s *H pylori* pozitivním nálezem a anamnezou vředové nemoci nebo vředovou nemocí v rodině, je doporučena eradikaci *H pylori* .

– U rizikových nemocných je indikováno podání antisekrecčních léků (inhibitorů protonové pumpy, antagonistů receptorů H<sub>2</sub> receptorů) souběžně s léčbou NSAID

– *Inhibitory protonové pumpy* ve standardní dávce (omeprazol 20 mg) jsou antisekreční léčbou 1. volby. Řada studií prokázala, že v dané indikaci jsou zřetelně účinnější než antagonisté H<sub>2</sub> receptorů, mají velmi dobrou toleranci i při dlouhodobé léčbě.

– *misoprostol* (syntetický analog prostaglandinu E<sub>1</sub>) je prokazatelně účinnou ochranou před gastrotoxickým účinkem NSAID. Jeho nevýhodou je časté dávkování, výrazně nepříznivá cena není efekt vyšší než u inhibitorů protonové pumpy

– *antagonisté H<sub>2</sub> receptorů* (ranitidin, famotidin) ve standardních dávkách snižují riziko vzniku duodenálních vředů, nikoliv však vředů žaludečních. Přípravky této lékové skupiny, zejména při nižším dávkování, mohou sice přinést subjektivní úlevu, ale nejsou dostatečnou ochranou zejména před žaludeční ulcerací. Tyto léky je radno podávat vždy ve zvýšené dávce (ranitidin 2× 300 mg, famotidin 2× 40 mg).

– U vysoce rizikových nemocných je indikována kombinace antisekrecčních léků a preferenčních NSAID nebo coxibů.

## Léčení

Jestliže je u nemocného NSAID gastropatie prokázána, je nejučelnější NSAID vysadit a zahájit účinnou antisekreční léčbu (omeprazol 20 mg). Jestliže nemocný další léčbu antirevmatiky nezbytně potřebuje, pak je nutno provést potřebná preventivní opatření, která snižují riziko vzniku gastropatie, jak je výše uvedeno. Lékem volby jsou v těchto případech inhibitory protonové pumpy. Kontrolované studie prokázaly, že většinou postačující je dávka 20 mg omeprazolu. Je stejně účinná jako dávka 40 mg omeprazolu.

## Prognóza

Při vysazení NSAID je prognóza obvykle příznivá, obtíže rychle ustupují, menší léze se mohou zhojit spontánně, vředové léze se dobře hojí při účinné antisekreční léčbě. Pokračování v léčbě NSAID při prokázaných zřetelných gastro(entero)toxických změnách je spojeno s rizikem vzniku komplikací. Tomuto riziku se nelze zcela vyhnout ani při zajištění účinnou antisekreční léčbou.

Je třeba mít na mysli, že nemocný, který již jednou prodělal NSAID gastropatii, zůstává v tomto ohledu rizikovým celoživotně.

## Literatura

1. Bureš, J., Reychert, S., Kopáčová, M., et al. Účinky nesteroidních antirevmatik na gastrointestinální trakt. Časopis lékařů českých, 2002, roč. 141, č. 21, s. 673-679.
2. Claar, G. M., Monaco, S., Blanco Del Vecchio, C., et al. Omeprazole 20 or 40 mg daily for healing gastroduodenal ulcers in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. Alimment. Pharmacol. Ther., 1998, č. 12, s. 463-468.
3. Dítě, P. Vředová nemoc žaludku a gastroduodena. Praha: Galén 2000.
4. Jirásek, V., Pulgretová, D., Petrýl, J., et al. Omeprazol v léčbě gastropatie z nesteroidních antirevmatik. Praktický lékař, 2001, roč. 81, č. 3, s. 146-149.
5. Laine, L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high risk patient. Gastroenterology, 2001, roč. 120, s. 594-606.
6. Roth, S. H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Arch. Int. Med., 1986, roč. 146, s. 1075-1076.
7. Yeomans, N. D., Tulassay, Z., Juhász, L., et al. A comparison of omeprazol with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N. Engl. J. Med., 1998, 338, s. 719-726.

## 5.7. Aktualizované doporučené postupy: Refluxní choroba jícnu

**Bureš J, Koudelka T, Dítě P, Lukáš K, Hep A, Jirásek V, Seifert B, Charvátová E, Vojtišková**

Doporučený diagnostický a léčebný postup pro praktické lékaře, který vznikl ve spolupráci Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP a České gastroenterologické společnosti ČLS JEP

*Bureš J, Koudelka T, Dítě P, Lukáš K, Hep A, Jirásek V, Seifert B, Charvátová E, Vojtišková J: Doporučené postupy, Refluxní choroba jícnu, Česká a slov. gastroenterologie, 2004, roč.58, č.5, s 197-200*

### Definice a vymezení základních pojmů

**Refluxní choroba jícnu** je onemocnění (nosologická jednotka) způsobené patologickým gastroesofageálním refluxem. **Gastroesofageální reflux** je opakovaný zpětný tok žaludečního (popřípadě současně i duodenálního) obsahu ze žaludku do jícnu. **Patologický gastroesofageální reflux** je takový typ refluxu, který vyvolá soustavnou symptomatologii (viz níže). **Refluxní esofagitida** je poměrně častým projevem refluxní choroby jícnu, může být makroskopicky zjevná (při endoskopickém vyšetření) nebo prokazatelná histologicky (tzv. mikroskopická esofagitida). Refluxní choroba jícnu a refluxní esofagitida nejsou synonyma. Termínem **funkční pyróza** se označuje prosté pálení žáhy (jako izolovaný příznak) bez prokazatelných morfologických změn (makroskopických či mikroskopických) a při normální pH-metrii. **Barrettův jícen** je náhrada (metaplasie) normálního dlaždicového epitelu jícnu epitelem cylindrickým, který má alespoň v některých

úsecích intestinální charakter (inkompletní intestinální metaplasie dlaždicobuněčného epitelu jícnu). Barrettův jícen je jednou z komplikací refluxní choroby jícnu. Výskyt Barrettova jícnu je odhadován na 10 – 20 % nemocných s dlouhodobou anamnézou refluxní choroby jícnu (trvajících déle než 15 let). Barrettův jícen je prekanceróza.

### **Epidemiologie**

Prevalence refluxní choroby jícnu v České republice není známa. Ve všeobecné populaci Západní Evropy a USA je odhadována na 5 – 10 %, prevalence refluxní esofagitidy na 2 – 4 % (5 % u osob starších 55 let). Incidence těžké esofagitidy je 4,5 / 100.000 obyvatel, roční mortalita 0,1 / 100.000 obyvatel. Každodenní těžkou pyrózou trpí 4 – 7 % osob, 35 – 45 % má pyrózu nejméně jednou za měsíc. Výskyt Barrettova jícnu je odhadován na 10 – 20 % nemocných s dlouhodobou anamnézou refluxní choroby jícnu.

### **Etiologie a patogeneze**

Refluxní choroba jícnu vznikne, když dojde k nepoměru mezi agresivními faktory a obrannými mechanismy v jícnu. Uplatňuje se agresivita refluxátu (HCl, pepsin, sole žlučových kyselin), anatomické prvky (mechanický defekt dolního jícnového svěrače, Hissův úhel, krátký jícen, axiální hiátová hernie), funkční dysmotilitní faktory (snížený tonus dolního jícnového svěrače, transientní relaxace dolního jícnového svěrače, poruchy peristaltiky jícnu, porucha relaxace žaludečního fundu a opožděná evakuace žaludku), narušení obranných mechanismů jícnu: porucha antirefluxních bariér, porucha lumenální očisty (sliny, samoočišťovací schopnost jícnu, slizniční jícnová sekrece), tkáňová rezistence (pre-epiteliální a epitelální ochranný mechanismus) a snížený práh sensorického vnímání nociceptivních podnětů z jícnu. Přídavným mechanismem mohou být faktory zevního prostředí, jako jsou léky (nesteroidní antiflogistika, nitráty, antagonisté kalciového kanálu, aminofylliny, beta-blokátory, opiáty a jiné), potraviny a pochutiny (čerstvé pečivo, čokoláda, mák, máta, cibule, česnek, cola a mnoho dalších), kouření, obezita, úpolová práce, těhotenství (hormonální a mechanické vlivy).

### **Klinický obraz onemocnění**

Hlavními příznaky refluxní choroby jícnu jsou pálení žáhy (pyróza) a regurgitace žaludečního obsahu do jícnu. Anamnestický údaj těchto dvou hlavních příznaků je velmi dobrým předpovědním ukazatelem (prediktivní hodnotou) pro správnou diagnózu refluxní choroby jícnu: frekventní pyróza (dvakrát týdně nebo častěji) a regurgitace určují správnou diagnózu refluxní choroby jícnu v 89 %, resp. 95 %. Přítomnost těchto dvou hlavních symptomů v kombinaci s pozitivním endoskopickým nálezem refluxní esofagitidy jsou pro refluxní chorobu vysoce specifické (97 %). Normální endoskopický nález však refluxní chorobu jícnu nevyklučuje, endoskopie je normální u poloviny nemocných s refluxní chorobou jícnu.

Dalšími příznaky refluxní choroby jícnu jsou dysfagie a odynofagie. Tyto jsou zpravidla spojeny s komplikovanými formami onemocnění (a vždy vyžadují zevrubné vyšetření). V některých případech může pacient dále trpět říháním, záchvatovitým sliněním, globem, nevolností, zvracením a bolestí na hrudi (která je po vyšetřeních uzavřena jako „nekardiální“). U těchto symptomů není vždy jasná příčinná souvislost s refluxní chorobou jícnu, mohou ale být jejím průvodním jevem. Vzácně se refluxní choroba jícnu může manifestovat izolovaně mimojícnovými projevy (častěji u dětí): recidivující infekce horních cest dýchacích, asthma bronchiale, chrapot, laryngitidy, chronický kašel, recidivující záněty středouší, zvýšená kazivost zubů, halitóza (zápach z úst).

## **Organizace péče o nemocné**

Péči o převážnou část nemocných zajišťují praktičtí lékaři (a to jak diagnostiku tak i léčbu). Ke specialistovi (ke gastroenterologovi nebo gastroenterologicky specializovanému pediatrovi) jsou odesíláni pacienti nejasní, složití a komplikovaní, dále osoby neodpovídající na adekvátní léčbu a nemocní s alarmujícími příznaky (dysfagie a odynofagie, mikrocytární hypochromní anemie, zjevné nebo okultní krvácení do trávicího ústrojí, nechtěné zhubnutí o více než 10 % hmotnosti za 6 měsíců, patologický nálezn při fyzikálním vyšetření), osoby starší 45 let, u kterých se refluxní potíže objevily jako nový příznak, a pacienti starší 50 let, kteří mají refluxní potíže déle než 20 roků a dosud nebyli gastroenterologem vyšetřeni.

## **Diagnostika a diferenciální diagnostika**

V převážné většině případů je diagnóza refluxní choroby jícnu stanovena praktickým lékařem na základě přítomnosti dvou hlavních příznaků: pyrózy (dvakrát týdně nebo častěji) a regurgitace žaludečního obsahu do jícnu (popřípadě až do úst). Specificita a prediktivní hodnota pro správnou diagnózu jsou pro oba tyto příznaky vysoké a pro běžnou klinickou praxi plně dostačující. Důležitou součástí správného rozpoznání refluxní choroby jícnu je provedení terapeutického testu. Diagnózu podporuje pozitivní výsledek tohoto testu, při kterém dojde ke snížení frekvence refluxních potíží alespoň o 75 % (při podávání omeprazolu 20 mg dvakrát denně dva týdny). Na pozitivní terapeutický test navazuje další léčba (viz níže). Pokud nejsou jiné důvody k odeslání pacienta ke specialistovi (viz „organizace péče o nemocné“), není třeba provádět další vyšetření. Pokud je terapeutický test negativní, je třeba posoudit, zda byla compliance pacienta dostatečná, diferenciálně diagnosticky vyloučit možná jiná, zejména organická onemocnění jícnu (tumor, achalázie aj.) nebo choroby kardiopulmonální. Další diagnostika je prováděna na úrovni specialisty. Při důvodném podezření na refluxní chorobu jícnu při negativní terapeutickém testu je třeba provést pH-metrii (viz níže).

Na úrovni specialisty (gastroenterologa) je po výše uvedených krocích dalším vyšetřením esofagogastroduodenoskopie. Normální výsledek endoskopie refluxní chorobu jícnu nevylučuje, až 50 % osob s refluxní chorobou má normální endoskopický nálezn. Hlavní význam endoskopie je v upřesnění manifestace choroby (přítomnost refluxní esofagitidy a její stupeň), rozpoznání dalších komplikací (Barrettův jícen, vřed, striktura) a vyloučení jiného závažného organického onemocnění jícnu (především nádoru). O případném kontrolním endoskopickém vyšetření rozhodne gastroenterolog. K endoskopickému vyšetření je třeba odeslat také nemocné, u kterých došlo v průběhu již diagnostikovaného onemocnění k výrazné změně symptomatologie.

Jícnová pH-metrie je zlatým standardem diagnostiky refluxní choroby jícnu. Ve většině případů ji však není třeba provádět. Toto vyšetření je indikováno jen u malé části pacientů (nejasné případy, refrakterní na léčbu, mimojícnové projevy refluxní choroby). Jícnová manometrie je důležitým vyšetřením před chirurgickou léčbou (antirefluxní operací), indikuje ji specialista. Ostatní vyšetření mají doplňkový charakter a zpravidla o jejich indikaci rozhodne gastroenterolog (Bernsteinův perfúzní test, rentgenová vyšetření, scintigrafie jícnu, testy rychlosti evakuace žaludku aj.).

## **Léčba**

Přestože terapeutický efekt režimových opatření není exaktně prokázán, jsou logickým krokem v úvodu léčby a součástí psychologické motivace nemocného na léčbě. Zahrnují úpravu životosprávy (vyřazení potravin a pochutin vyvolávajících refluxní symptomatologii), redukci nadváhy a ukončení kouření. Na noc je vhodné vyvarovat se tučných pokrmů,

poslední jídlo večer by mělo být čtyři hodiny před ulehnutím. Někteří autoři doporučují mírně podložit čelo postele (nikoliv však více stlát pod hlavu).

Hlavní principy farmakologické léčby refluxní choroby jícnu zahrnují potlačení žaludeční sekrece (blokátory  $H_2$ -receptorů, inhibitory protonové pumpy) a úpravu poruchy motility (prokinetika). Antacida a léky s cytoprotektivními účinky (sukralfát) mají doplňkový význam. Farmakoterapii je třeba vždy přísně individualizovat.

V současné době se léčba zpravidla zahajuje inhibitory protonové pumpy (omeprazol 2x20 mg, pantoprazol 2x40 mg, lansoprazol 2x30 mg, rabeprazol 2x20 mg), alternativou je podání  $H_2$ -blokátorů samostatně (ranitidin 2x300 mg; famotidin 2x40mg) nebo v kombinaci s prokinetiky (itoprid 3x50 mg). Při nedostatečném léčebném efektu (u těžkých forem a/nebo komplikací) je možno inhibitory protonové pumpy kombinovat s prokinetiky. Při dobrém terapeutickém efektu se po 6 – 12 týdnech přechází na udržovací léčbu. Pro udržovací terapii se používají dávky léků zpravidla poloviční. Inhibitory protonové pumpy nové generace (esomeprazol 40 mg denně) jsou indikovány zejména k léčbě rekurujících, závažných a/nebo refrakterních stavů.

Otázka vztahu refluxní choroby jícnu a infekce *Helicobacter pylori* není definitivně objasněna. Názory na tuto problematiku se mohou v blízké budoucnosti měnit. Maastrichtská konference (z roku 2000, publikovaná v roce 2002) doporučuje infekci *Helicobacter pylori* eradikovat u osob, které budou v budoucnu vyžadovat dlouhodobou léčbu k potlačení žaludeční sekrece. Konference ve svých závěrech konstatuje, že eradikace *Helicobacter pylori* u většiny pacientů nevede ke vzniku refluxní choroby jícnu ani existující onemocnění nezhoršuje.

Terapeutický efekt farmakologické léčby je posuzován podle ústupu subjektivních potíží nebo endoskopické kontroly hojení refluxní esofagitidy a podle schopnosti zabránit symptomatické nebo endoskopické rekurenci.

Dlouhodobá udržovací farmakologická terapie je indikována u recidivujících nebo refrakterních esofagitid a při komplikacích (včetně mimojícnových). Zahrnuje buď kontinuální farmakoterapii nebo podání léku při potížích (on demand).

Endoskopická terapie je vyhrazena pro léčbu komplikací (kontrola krvácení, dilatace stenóz, slizniční ablace).

Chirurgická léčba je indikována u osob (a to zejména u mladých nemocných), u kterých selhala maximální kombinovaná farmakologická léčba (a které chirurgickou léčbu upřednostňují), u pacientů se soustavnou mimojícnovou symptomatologií a u nemocných, kteří mají vedle refluxní choroby jícnu chirurgicky korigovatelné anatomické odchylky (například smíšenou brániční kýlu).

### **Prognóza**

Refluxní choroba jícnu je recidivující onemocnění s nejistou prognózou pro individuálního pacienta. Rekurence refluxní esofagitidy u pacientů bez udržovací léčba je popisována u 36 – 82 % osob. Roční mortalita závažné refluxní esofagitidy je 0,1 / 100.000 obyvatel. Prognóza adenokarcinomu komplikujícího Barrettův jícen je nepříznivá. Symptomatická refluxní choroba jícnu významně snižuje kvalitu života nemocných. Úroveň tohoto zhoršení kvality života se přirovnává ke středně závažné formě městnavé srdeční slabosti.

### **Prevence**

Žádná účinná prevence nebyla exaktně identifikována.

## Dispenzarizace

Nemocné s nekomplikovanou refluxní chorobou jícnu není třeba dispenzarizovat. Osoby starší 50 let s refluxními potížemi trvajících déle než 20 let a dosud nevyšetřené gastroenterologem, je třeba odeslat k endoskopickému vyšetření (k vyloučení komplikací, zejména Barrettova jícnu). Pacienty s pozitivním nálezem Barrettova jícnu je třeba dispenzarizovat, protože se jedná o prekancerózu. Pokud nebyly při histologickém vyšetření u Barrettova jícnu zjištěny žádné dysplastické změny, pak je třeba následující dvě endoskopické kontroly provést vždy za 1 – 2 roky a při opětovně negativním nálezu dysplasií další kontroly organizovat jednou za tři roky celoživotně. Při nálezů Barrettova jícnu s dysplastickými změnami nízkého stupně mají být první dvě endoskopické kontroly provedeny po 6 měsících a při stacionárním nálezů další endoskopie vždy po 1 roce celoživotně. Při vysokém stupni dysplasie by měl být nemocný vyšetřen jiným endoskopistou a bioptické vzorky pak jiným patologem. Poté je třeba zvážit preventivní chirurgickou resekci jícnu. V současné době se do popředí stále více jako terapeutická alternativa dostává slizniční ablace endoskopickou mukosektomií, a to jak u dysplastických změn, tak i u časných (intramukosálních) stadií adenokarcinomu. Lze předpokládat, že doporučení pro preventivní resekci jícnu budou v krátké době nahrazena právě doporučením endoskopické mukosektomie.

## Literatura

1. Dent J. et al.: An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. Gut 44, 1999, Suppl. 2, s. S1 – S16
2. Hirano I., Kahrilas P.J.: Gastroesophageal reflux disease (s. 28 – 39). In: Evidence-Based Gastroenterology (Eds. E.J. Ervine, R.H. Hunt). BC Decker, Hamilton, 2001
3. Chiba N., Hunt R.H.: Gastroesophageal reflux disease treatment (s. 16 – 65). In: Evidence Based Gastroenterology and Hepatology (Eds. J. McDonald, A. Burroughs, B. Feagan). BMJ Books, London, 1999
4. Kahrilas P.J.: Medical management of gastroesophageal reflux disease. UpToDate in Gastroenterology and Hepatology. Wellesley, vol. 9.1, 2001, <http://www.uptodate.com>
5. Refluxní choroba jícnu. Standardy ČSG. K. Lukáš (koordinátor), J. Bureš, V. Drahoňovský, A. Hep, V. Jirásek, V. Mandys, J. Martínek, P. Richter, A. Štrosová, P. Dítě, M. Duda. Čes. Slov. Gastroent. Hepatol. 2003; 57: 23 – 29

## 5.8. Refluxní choroba jícnu a projekt METRO

Seifert B.,  
Ústav všeobecného lékařství 1. LFUK v Praze

*Seifert B.: 'Refluxní choroba jícnu a projekt METRO, JAMA 2004; ročník 12, 12:850-852.*

## Úvod

**Refluxní obtíže** mají v populaci vysokou prevalenci a přestože nejsou obvykle hodnoceny jako závažný problém, významně ovlivňují kvalitu života pacientů<sup>1</sup>. Většina pacientů zvládá své obtíže s využitím laických postupů nebo nákupem volně prodejných přípravků. Pro ty, kteří se obrátí na lékaře, existuje účinná a bezpečná terapie inhibitory protonové pumpy. Celá řada studií, provedených v zahraničí, potvrdila efekt terapie *omeprazole* na symptomy refluxní choroby a na kvalitu života pacientů s tímto problémem (SOLO, OCTAGON, HARMONY a další).



Refluxní choroba jícnu byla také námětem jednoho z aktualizovaných doporučených postupů (ADP) pro praktické lékaře<sup>2,3,4</sup>, vytvořených v roce 2003 pracovní skupinou, složenou ze zástupců České gastroenterologické společnosti a Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP. Součástí práce skupiny byla příprava implementační strategie, zahrnující edukační program pro praktické lékaře i specialisty, distribuci psaných materiálů, publikace v odborném tisku a tvorbu nástrojů ke sledování a vyhodnocování zavedení ADP do praxe.

Podle předpokladů existují mezi praktickými lékaři bariéry k plnému uplatnění doporučeného postupu u pacientů s refluxem, které vycházejí z podceňování refluxu jako symptomu, z mýtu nezbytnosti endoskopie jako diagnostického nástroje u všech poruch trávení v horní části GIT a z obav z empirických postupů, včetně terapeutického testu. Přestože cena na trhu dostupných blokátorů protonové pumpy a H2blokátorů je srovnatelná, omeprazol je také stále vnímán jako určitý luxus.

Pro posouzení změn v chování lékařů existují nepřímé ukazatele, jako např. rozbor preskripce antisekretorických léků, počet indikací / počet provedených gastroscopií nebo analýza názorů specialistů. Nejvýznamnější informace s možností přímého ovlivnění chování lékařů ovšem přináší sběr dat ze sledování přímo v praxích.

## Projekt METRO

K ověření zahraničních zkušeností v našich podmínkách a ke zhodnocení adherence českých praktických lékařů k doporučenému postupu připravila pracovní skupina pro gastroenterologii Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP projekt **METRO** (Měření Efektivity Terapie Refluxu Omeprazolem).

**Cílem projektu METRO** bylo :

- potvrdit kompetenci praktických lékařů k léčbě blokátory protonové pumpy
- přispět k implementaci doporučeného postupu Refluxní choroba jícnu
- vyhodnotit používání terapeutického testu s Omeprazolem 2x20mg po dobu 2-4 týdnů
- vyhodnotit průběh refluxních obtíží, léčbu udržovací, on demand a kontinuální

## Metodika

Projektu předcházela anketa mezi praktickými lékaři, na základě které bylo osloveno 700 lékařů. V lednu byly rozdány záznamové listy. Sběr dat probíhal v období od ledna do srpna roku 2004. Zařazováni byli pacienti:

- u nichž pálení žáhy nebo kyselá regurgitace byly dominantními příznaky, samostatnými nebo v rámci jiných dyspeptických obtíží,
- kteří neužívali inhibitory protonové pumpy nejméně po dobu jednoho roku před zařazením do studie,
- kteří neměli alarmující příznaky, vyžadující včasné odeslání na endoskopii.

Projekt měl charakter prospektivní, otevřené, nekontrolované studie. Pacienti byli sledováni během 3 návštěv, po dobu 3 měsíců. Byly hodnoceny symptomy a míra jejich závažnosti, postup lékaře, terapie a odpověď na ni, compliance k léčbě, vývoj obtíží, doporučená vyšetření a jejich výsledky. Ke zjištění stavu pacienta lékařem mohla být využita i telefonická konzultace.

## Výsledky

Projektu se zúčastnilo 447 praktických lékařů ze 13 regionů České republiky. Bylo získáno 9759 záznamů o pacientech, v průměru 20 na jednoho lékaře. Záznamy byly analyzovány a statisticky zpracovány společností STEM/MARK.

Ve sledovaném vzorku pacientů s refluxem, s mírnou převahou žen, bylo 31,6% kuřáků a 68,4% nekuřáků. 37,6% byl podíl pacientů, užívajících nesteroidní antirevmatika.

Ve 41% procentech případů byly pyróza a kyselá regurgitace hlavním důvodem návštěvy pacienta. U dvou pětín pacientů, signifikantně častěji u mužů starších 50-ti let a u kuřáků, se vyskytly tyto obtíže zároveň, a to jako samostatné nebo v rámci jiných dyspeptických obtíží. V 10% případů zjistili lékaři refluxní obtíže aktivním dotazem. Nejčastějším doprovodným symptomem pyrózy bylo říhání (14%) resp. v kombinaci s nauseou (11%).

Jako závažné označilo své potíže 15% pacientů. Téměř polovina pacientů trpěla každodenními obtížemi. Nejčastějším důvodem pacienta k návštěvě lékaře byly akutní, nově vzniklé obtíže. 30% pacientů uvedlo dlouhodobé občasně obtíže a 10% si stěžovalo na noční obtíže (graf č.1). Průměrná doba trvání symptomů před konzultací byla 6 let.

Režimová opatření (40%) a užívání H2-blokátorů byly nejčastěji užívanými postupy při léčení refluxu před úvodním vyšetřením. Dosud neléčení pacienti tvořili necelou třetinu všech zařazených pacientů (graf č.2).

V 85% případů byl aplikován terapeutický test s Omeprazolem (68% v dávce 2x20mg). Po ukončení terapeutického pokusu pokračovalo v léčbě omeprazolem 76% pacientů, po 3 měsících jen polovina pacientů. Důvodem přerušeni léčby byla v 77% úprava zdravotního stavu.

Na terapeutický test nejčastěji navázala terapie 20mg 1x denně (v 53%). Po 3 měsících zůstala na této dávce přibližně polovina z těchto pacientů. U 14% byla doporučena léčba on demand. Přehled terapie omeprazolem ukazuje tabulka č.1. Účinnost léčby omeprazolem byla hodnocena lékaři při prvním vyšetření jako výborná nebo dobrá v 92%. Po 1. kontrole 82% a po 2.kontrolě 90% pacientů nevedlo žádné další léky (antacida, prokinetika, H2-blokátory) jako doplněk léčby refluxu omeprazolem.

U více jak poloviny pacientů došlo již během terapeutického pokusu k úplnému vymizení obtíží. Mezi 1. a 2. kontrolním vyšetřením jen 9% pacientů vyhledalo lékaře. Po 3 měsících léčby došlo u dvou třetin pacientů k úplnému ustoupení dominantních příznaků. Pyrózu dále uvedla jen čtvrtina pacientů. Byl zaznamenán také výrazný ústup všech dalších sledovaných doprovodných příznaků refluxní choroby jícnu (graf č.3.).

Došlo k významným změnám v hodnocení závažnosti obtíží (graf č.4) a ve frekvenci obtíží (graf č.5). Více než tři čtvrtiny pacientů hodnotily své obtíže po 3 měsících jako zanedbatelné, pětina jako mírné.

Po 1.kontrolě bylo doporučeno 27% pacientů k endoskopickému vyšetření. V období mezi úvodním vyšetřením a 2.kontrolou (3měsíce) podstoupilo endoskopii 2147 pacientů (22%), tedy 83% z těch, kterým bylo doporučeno. Rozložení endoskopických nálezů u 1724 pacientů vidíte na grafu č.6. V 20% endoskopií byla popsána gastritida. Tento nález byl zahrnut mezi nálezy normální (59%). Refluxní ezofagitida byla popsána ve 12%, Barrettův jícen byl nalezen u 17 pacientů (1%). U 138 pacientů (8%) byl popsán aktuální vřed. Jen u 9% pacientů v našem souboru byla přímým testem prokázána infekce Helicobacter pylori.

## Diskuze

Výsledky ukazují na uspokojivou adherenci lékařů ve studii k doporučenému postupu pro refluxní chorobu jícnu, potvrzují efektivitu a bezpečnost terapeutického testu a příznivou odpověď na léčbu omeprazolem. U pacientů je zřetelná vysoká compliance k léčbě omeprazolem.

Není překvapením, že více jak čtvrtina pacientů byla indikována k endoskopickému vyšetření. Vzniklý soubor je srovnatelný se soubory ve významných zahraničních studiích.<sup>5</sup> Metodickým problémem vyhodnocení studie je fakt, že byli zařazováni i pacienti, u kterých

pyróza a kyselá regurgitace nebyly dominantní, ale byly součástí souboru dyspeptických obtíží. V praxi je ale striktní oddělení těchto příznaků často nemožné<sup>6</sup>. Pak odpovídá i počet 8% případů peptického vředu v populaci k endoskopii odeslaných dyspeptiků. Nález refluxní ezofagitidy je v souboru dokonce nižší, než se udává v literatuře (12%), stejně jako výskyt Barrettova jícnu (1%).

V souboru endoskopovaných jen u 9% pacientů mění výsledek endoskopie strategii postupu (Barretův jícn, floridní vřed), ale nemění konzervativní léčebný postup, vyjma případů *H pylori* pozitivního peptického vředu, kde je indikována eradikační terapie.

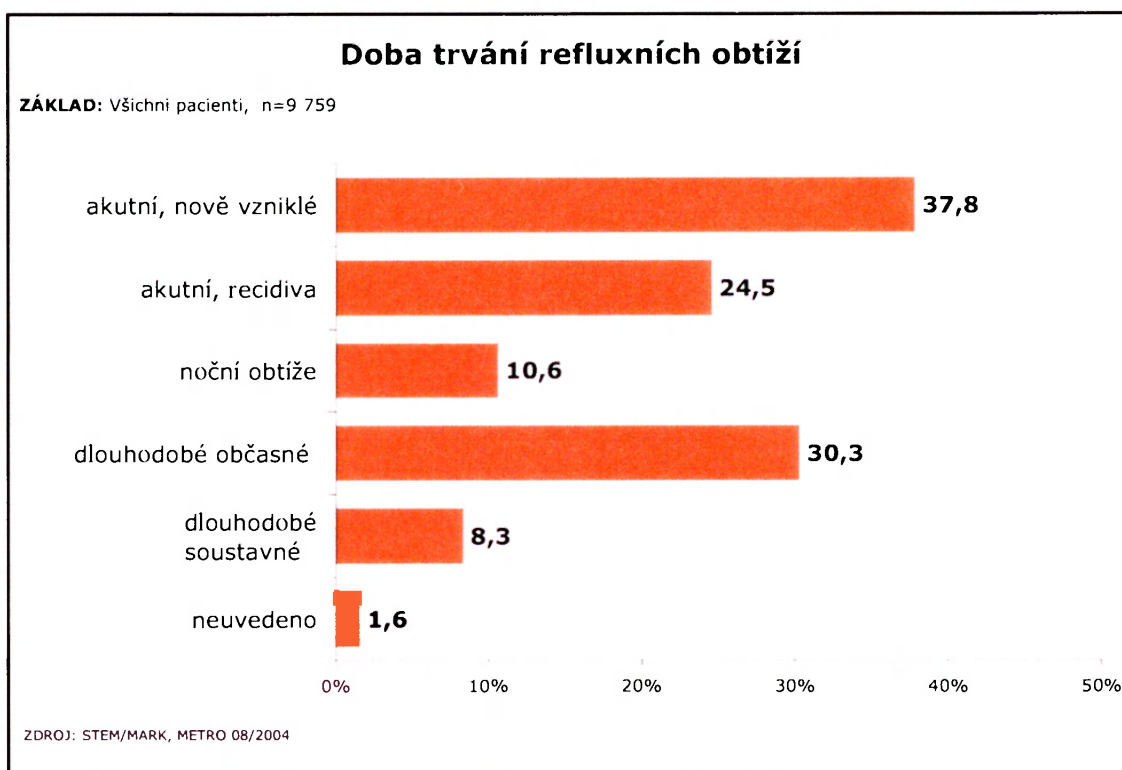
## Závěr

Nepřeceňujme význam doporučených postupů. Ale jsou dobrým prostředkem pro odbornou emancipaci oboru praktického lékařství a pro vnitro a mezioborovou diskuzi. Refluxní choroba jícnu je modelovým námětem a projekt METRO se ukázal jako dobrý nástroj implementace. Navíc přinesl celou řadu dat z oblasti primární péče a v jeho rámci byl vytvořen významný soubor pacientů pro další sledování.

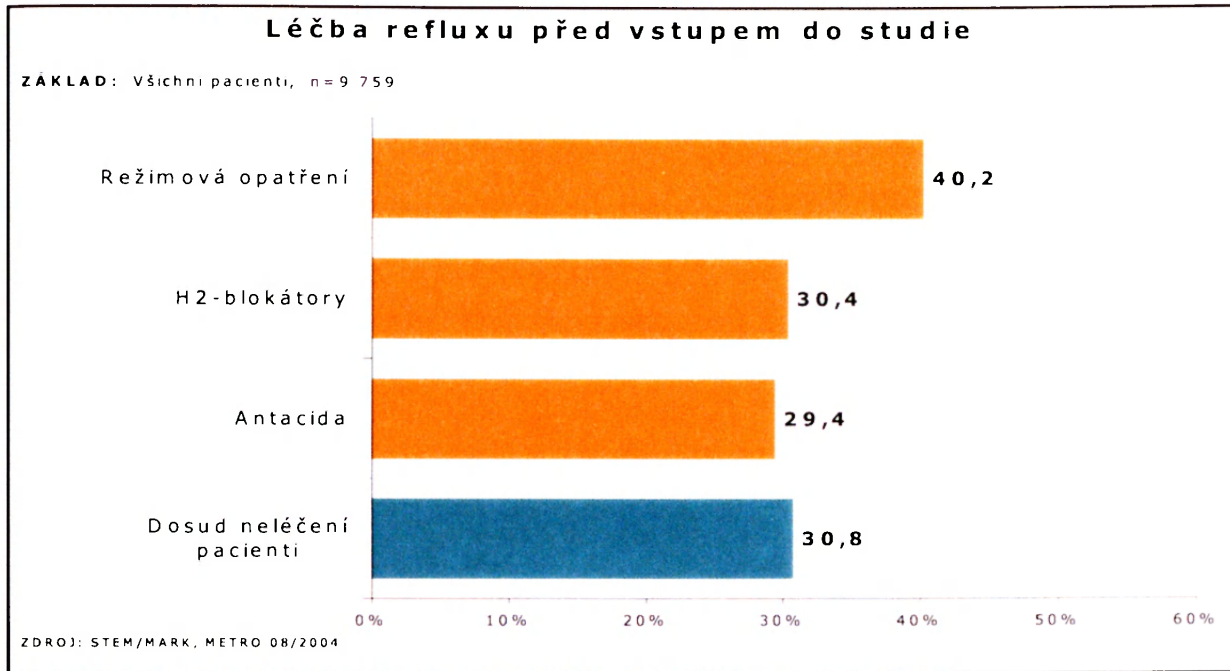
## Literatura

1. Kulig M et al. Qual Life Res, 2002;11:649(A111)
2. Bureš J, Koudelka T, Dítě P, Lukáš K, Hep A, Jirásek V, Seifert B, Charvátová E, Vojtíšková J: Doporučené postupy, Refluxní choroba jícnu, Česká a slov. gastroenterologie, 2004, roč.58, č.5, s 197-200
3. Lukáš K, Bureš J, Koudelka T, Dítě P, Hep A, Jirásek V, Seifert B, Charvátová E, Vojtíšková J : Doporučené postupy, Dyspepsie horního typu, Česká a slov. gastroenterologie, 2004, roč.58, č.4, s 145-147
4. Dítě P, Seifert B, Bureš J, Hep A, Charvátová E, Jirásek V, Koudelka T, Lukáš K, Vojtíšková J: Prevence a léčba gastropatie z nesteroidních antirevmatik, Česká a slov. gastroenterologie, 2004, roč.58, č.4, s 1148-150
4. Ronkainen J.A. et al., The Kalixanda study, Gastroenterology 2002; 122 : Suppl : A-213
5. Tytgat, Hungin, Malfertheiner : Decision-making in dyspepsia: controversies in primary and secondary care. Eur J Gastroenterol and Hepatol, 1999

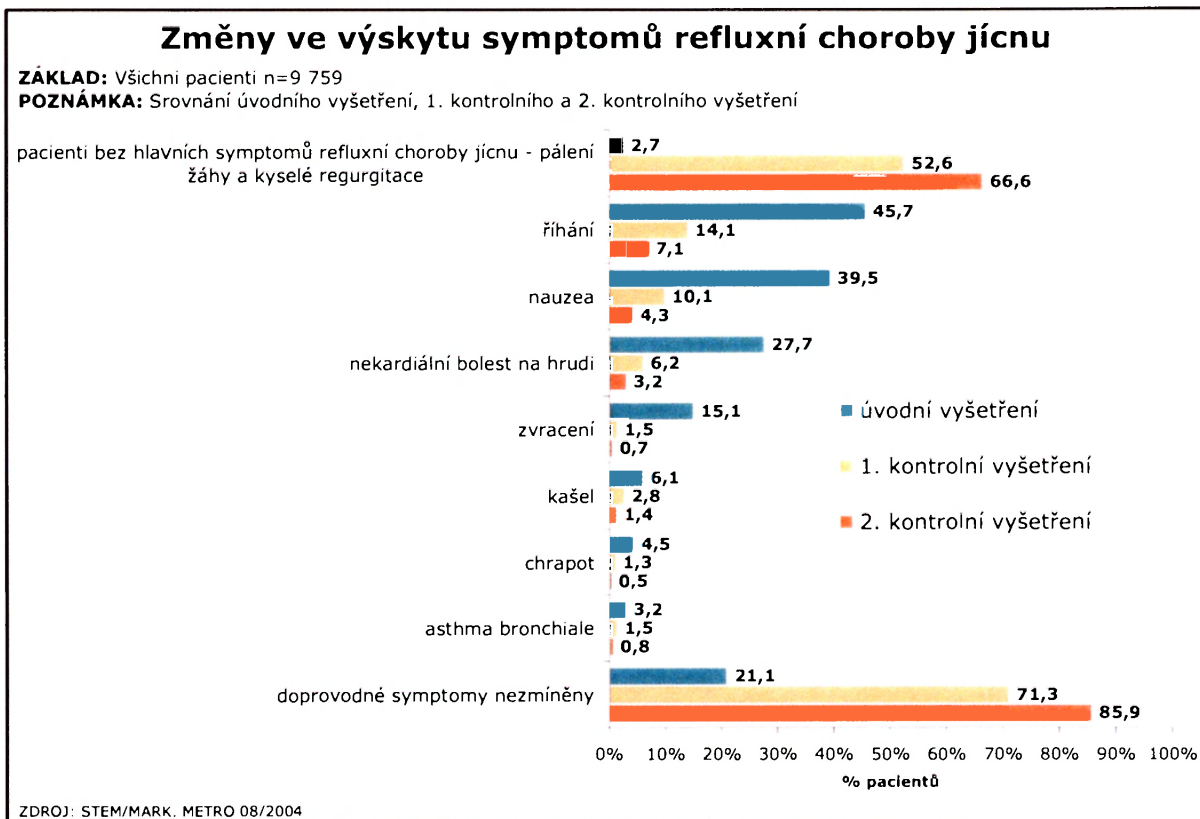
Graf č. 1



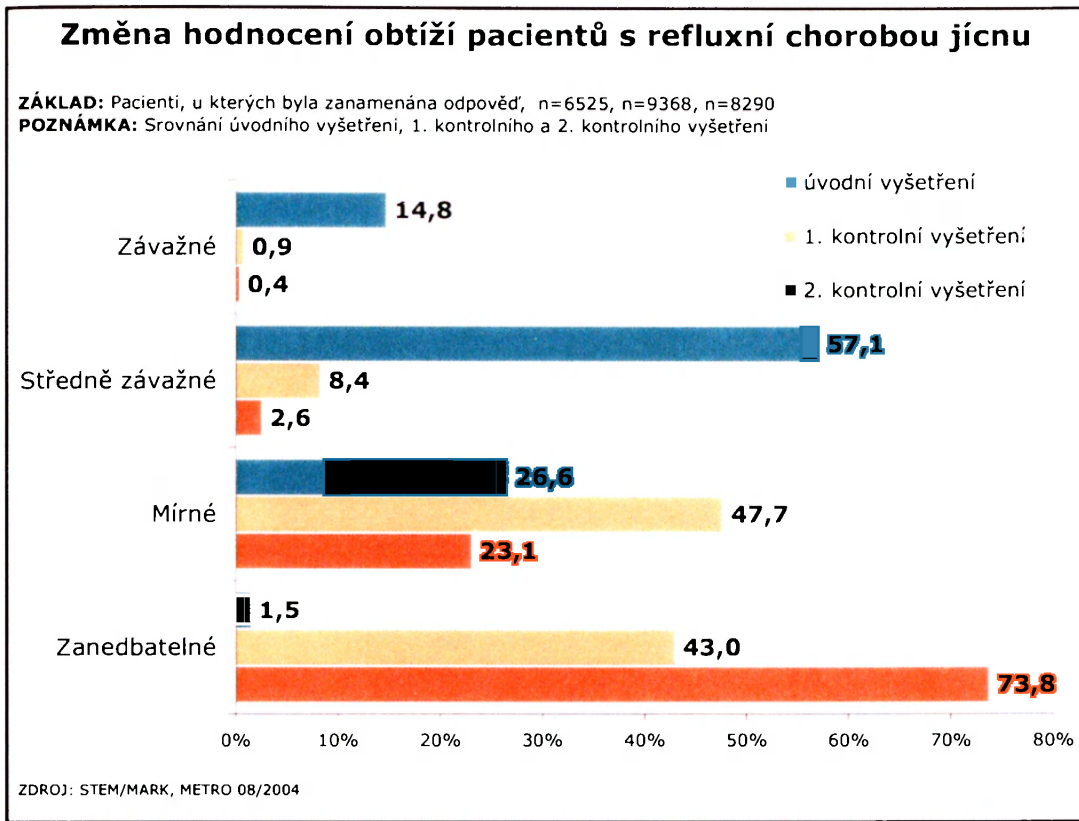
Graf č. 2



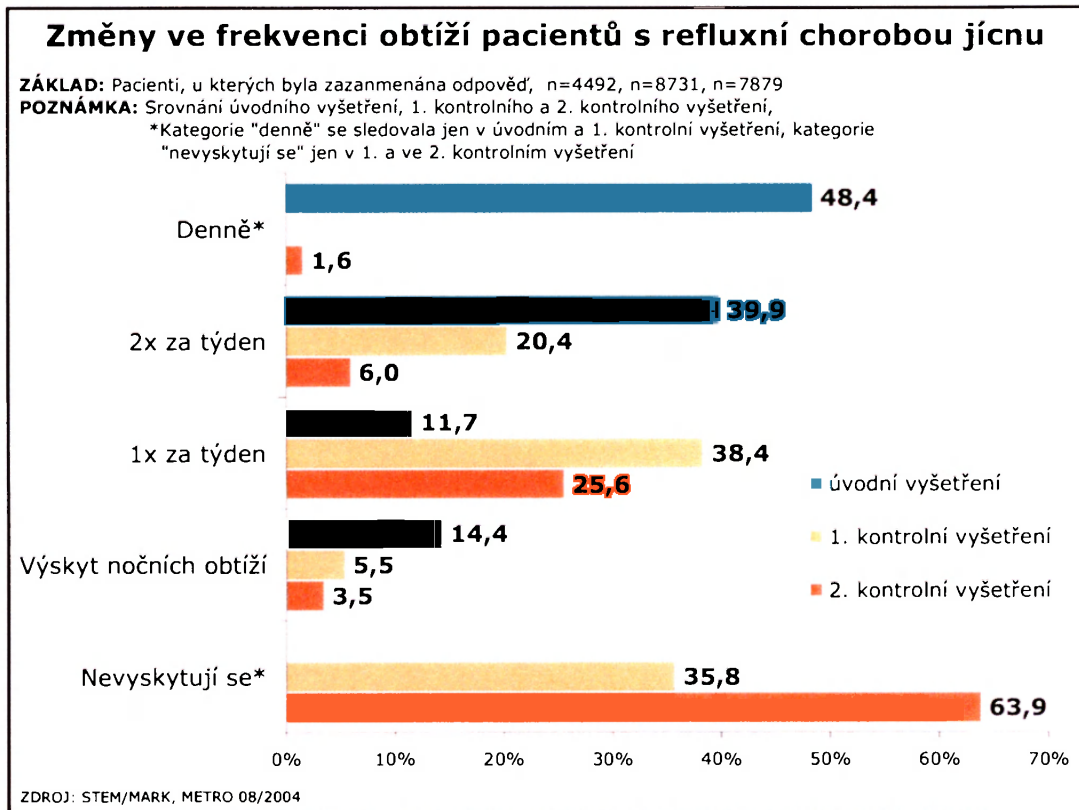
Graf č. 3



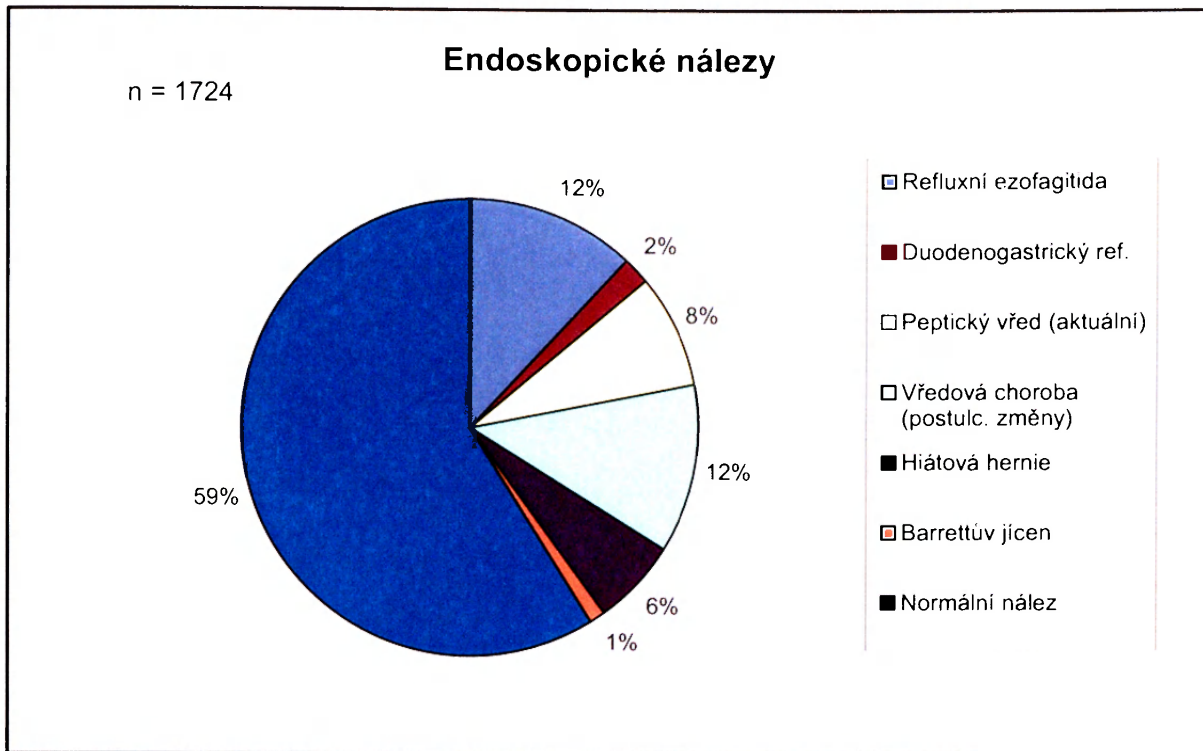
Graf č. 4



Graf č. 5



Graf č. 6



Tabulka č. 1

## Terapie omeprazolem

### Změny v dávkování omeprazolu

	Úvodní vyšetření	1. kontrolní vyšetření	2. kontrolní vyšetření
ZÁKLAD: N=9744, N=9 752, N=9735	% odpovědí	% odpovědí	% odpovědí
20 mg, 2 x denně	67,8	17,1	2,7
20 mg, 1 x denně	19,7	53,3	24,8
10 mg, 2 x denně	4,4	3,0	1,5
10 mg, 1 x denně	2,0	7,2	7,8
on demand 20 mg	x	x	14,1
on demand 10 mg	x	x	6,2
Jiné	4,1	3,5	5,6
Neuvedeno	2,0	15,9	37,3
<b>Total</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>



## 6. SOUHRN

### 6.1. Souhrn

Předkládaná práce je věnována problematice dyspepsie a infekce *H pylori*, tématům se zásadním významem pro primární péči. Jsou prezentovány výsledky vlastních a kolektivních studií, provedených v prostředí primární péče a publikovaných v průběhu posledních pěti let. Text je doplněn o přehled aktuálních znalostí o problematice dyspepsie a infekce *Helicobacter pylori*, v rozsahu potřebném pro pochopení a ovlivnění přístupů pro primární péči. Práce se zabývá hodnocením závažnosti dyspepsie a vyhodnocováním individuálních rizik organických onemocnění v pozadí obtíží, prezentovaných v primární péči. Důraz je kladen na mezioborovou spolupráci a vzájemné pochopení perspektivy praktických lékařů a gastroenterologů. Závěr je věnován doporučeným postupům pro praktické lékaře vytvořeným na mezinárodní úrovni a českým aktualizovaným doporučeným postupům, vytvořeným ve spolupráci Gastroenterologické společnosti a Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP.

### Úvod

Obtíže se vztahem k trávicímu ústrojí mají vysokou prevalenci v populaci a tvoří až 10% všech konzultací praktického lékaře. U přibližně poloviny těchto konzultací jsou přítomny nebo dominují symptomy se vztahem k horní části trávicí trubice, které souhrně označujeme jako horní dyspeptický syndrom. Tyto symptomy se liší svou závažností, frekvencí a svým podkladem. Role praktického lékaře spočívá především ve zhodnocení rizika organických změn v pozadí dyspeptických obtíží u individuálního pacienta a v selekci pacientů pro další vyšetření. Podkladem pro rozhodování je rozbor anamnézy, symptomů a objektivních známek na straně jedné a znalost epidemiologie a obecné míry rizika závažných onemocnění na straně druhé.

Infekce *Helicobacter pylori* má významný podíl na vzniku a průběhu onemocnění horní části trávicího traktu zejména působením na vznik chronického zánětu žaludku. Hraje významnou roli v etiopatogenezi peptického vředu, je jí přisuzována role při vzniku adenokarcinomu žaludku a primárního žaludečního lymfomu z beta buněk. Vztah k funkční dyspepsii je nejasný. Zároveň platí, že u řady nositelů infekce žádné onemocnění nezpůsobí a u některých by teoreticky mohla být i součástí fyziologických pochodů v žaludku. Tyto okolnosti vedou k opatrnějším postojům k plošnému vyšetřování a eradikaci *H pylori*.

Sada základních otázek, na které hledají odpověď předkládané teze, jsou:

- Jaká je prevalence infekce *H pylori* v České republice?
- Jaké jsou současné možnosti a perspektivy praktických lékařů v diagnostice a léčbě infekce *H pylori*?
- Jaké jsou v ČR podmínky k implementaci mezinárodních doporučení k infekci *H pylori*?
- Jaká je prevalence dyspepsie v obecné populaci v ČR a v populaci, konzultující praktické lékaře? ?
- Jaká je závažnost dyspeptických obtíží konzultovaných ve všeobecné praxi?
- Jaká jsou skutečná rizika organicity a malignity u pacientů s obtížemi se vztahem k trávicímu traktu v primární péči?
- Jaká je úroveň mezioborové spolupráce v gastroenterologii?
- Jaká je adherence praktických lékařů k vytvářeným doporučeným postupům?



## Helicobacter pylori

Znalost stavu aktuální prevalence infekce *H pylori* v populaci není významná jen z hlediska zhodnocení epidemiologické situace, jejích trendů a mezinárodního srovnání, ale také pro hodnocení spolehlivosti diagnostických testů a pro tvorbu strategií a přístupů v různých klinických situacích. Prevalence infekce *H pylori* v naší populaci byla podle výsledku regionálních studií odhadována na 50-60%. Studie, organizovaná prof. Burešem a kol. z 2.interní kliniky FN Hradec Králové, ve spolupráci s Českou pracovní skupinou ESPCG a dalšími institucemi, provedená pomocí dechového testu se značenou ureou na randomizovaném souboru 2509 pacientů z registrované populace 19 praktických lékařů, prokázala prevalenci standardizovanou na věk 41,9% u mužů a 41,4% u žen. Tento výsledek nás řadí mezi evropské země se středně vysokou prevalencí infekce *H pylori*. Klesající prevalence infekce *H pylori* je v korelaci s klesající incidencí *H pylori* pozitivního peptického vředu a incidencí rakoviny žaludku. Lze očekávat postupně se zvyšující podíl *H pylori* negativních vředů. V praxi to znamená nižší účinnost a cost/benefit strategií orientovaných na infekci *H pylori* (*test & treat* a *test & scope*). V prevalenci se neprojevují rozdíly v pohlaví, ale výrazně narůstá s věkem. Riziko positivity *H pylori* je vyšší u dětí málo vzdělaných matek, u dětí z početných rodin s nižším hygienickým standardem, žijících v menších městech a u kuřáků s nízkým vzděláním. Nižší prevalence infekce *H pylori* u mladších věkových skupin je způsobena spíše kohortovým fenoménem, provázejícím zlepšené životní podmínky, než aby byla přisouzena efektu široce používaných antibiotik.

Mezinárodní doporučené postupy v gastroenterologii počítají s široce dostupnou neinvazivní diagnostikou infekce *H pylori*. K dispozici je běžně serologie, která má přijatelnou senzitivitu i specifitu, ale není vhodná ke kontrole efektu eradikace. Zlatým standardem neinvazivní diagnostiky je **dechový test s ureou značenou izotopem uhlíku <sup>13</sup>C (dále <sup>13</sup>C-UBT)**. V řadě klinických situací je <sup>13</sup>C-UBT metodou volby. S testem jsou v České republice zkušenosti a je dostupný na několika klinických pracovištích, v Praze, Brně a Hradci Králové. Podle Doporučeného postupu České gastroenterologické společnosti ČLS JEP je testování přítomnosti infekce *H.pylori* indikováno u osob s vředovou chorobou žaludku a dvanáctníku, s MALT-lymfomem žaludku a po operaci pro rakovinu žaludku, u rizikových osob dlouhodobě užívajících nesteroidní antirevmatika, u osob s refluxní chorobou na dlouhotrvající léčbě inhibitory protonové pumpy jen v případě vředové choroby aktuální nebo v anamnéze a při ověřování úspěšnosti eradikační léčby. V současné době je v České republice ke zjištění positivity infekce *H pylori* prováděna u většiny osob endoskopie, a to často bez klinické indikace. Typickým příkladem je kontrola úspěšnosti eradikace u pacientů s duodenálním vředem, u kterých při dobré klinické odpovědi není důvod k endoskopické kontrole a kde je indikován globální neinvazivní dechový test. Součástí tezí je návrh pilotního projektu uvolnění dechového testu se značenou ureou pro praktické lékaře v daných indikacích.

## Dyspepsie

Evropské studie udávají roční prevalenci dyspeptických obtíží horního typu 7-41% v populaci. Na otíže se vztahem k horní části trávicího traktu připadá přibližně 3-5% všech konzultací v ordinaci praktického lékaře. Výše zmíněná studie prevalence infekce *H pylori*, kterou uspořádal Bureš a kol., se zabývala i dotazníkovým šetřením prevalence dyspepsie u respondentů výzkumu. Prevalence dyspepsie v randomizovaném výběru registrované populace 19 praxí praktických lékařů pro děti a dorost a praktických lékařů pro dospělé byla zjištěna 11.8 %. V dospělé produktivní populaci byla prevalence 15-20%. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v pozitivitě nebo negativitě infekce *H pylori* mezi osobami s dyspepsií a bez dyspepsie.

Studie prevalence dyspeptických obtíží v populaci pacientů, kteří konzultovali v průběhu 30 po sobě následujících pracovních dní deset praktických lékařů měla pilotní charakter. Dyspepsie horního typu byla důvodem 4,99% všech konzultací praktických lékařů. Ve třetině případů, tj. 3-4 pacienti týdně, se jednalo o dyspepsii novou nebo nevyšetřenou, dvě třetiny pacientů mělo již vyšetřenou dyspepsii s příčinou organickou nebo druhotnou nebo se jednalo o dyspepsii funkční. 15-20 tisíc nových pacientů v České republice s dyspepsií týdně představuje početnou skupinu, která z kapacitních důvodů nemůže být celá podrobena specializovanému vyšetření. Z toho vyplývá, že je logické a racionální hledat strategie pro praktické lékaře pro přístup k těm pacientům, kteří nejsou indikováni k časné endoskopii.

### **Závažnost a rizika obtíží se vztahem k horní části trávicí trubice**

Studie závažnosti dyspeptických obtíží podle klasifikace DUSOI/WONCA ve všeobecné praxi potvrdila předpokládaný vysoký poměr pacientů, kteří se prezentují v praxi s nezávažnými stavy, které jsou z velké míry samolimitující. U 5% pacientů s obtížemi se vztahem k horní části GIT ve sledovaném období byly příznaky hodnoceny jako závažné a byla očekávána spíše špatná odpověď na doporučenou léčbu. Tato skutečnost potvrzuje, že primární péče sehrává roli významného nárazníku, který musí selektovat pacienty pro předání specialistům. Pro primární péči také nelze aplikovat pravidla, která se uplatňují v ordinaci specialistů a v nemocnicích, kde jsou selektované soubory pacientů. Zároveň studie ukazuje, jak náročné je mezi záplavou banálních případů identifikovat ty, u kterých je specializované vyšetření plně indikované. U pacientů s dyspepsií je třeba identifikovat alarmující příznaky, v přítomnosti kterých je jasně indikována časná intervence specialisty (nejčastěji gastroscopie nebo kolonoskopie). Mezi alarmující příznaky patří: krvácení do trávicího ústrojí, silná bolest, opakované zvracení, mikrocytární hypochromní anemie, nechtěné zhubnutí o více než 10 % hmotnosti za 6 měsíců a patologický nález při fyzikálním vyšetření. Alarmující jsou i nově vzniklé obtíže u osob starších 45 let nebo obtíže, které změnilý svůj charakter. Alarmující pro lékaře je i fakt, že pacient neodpovídá adekvátně na empirickou terapii.

*H. pylori* orientované strategie pro přístup k pacientům s dyspepsií, jako je *test & treat* a *test & scope* nejsou podloženy důkazy o jejich efektivitě. Pro naši praxi je nelze doporučit, vzhledem k nedostupnosti validního neinvazivního testu a vzhledem ke zvyšující se prevalenci *H. pylori* negativních vředů.

Významným námětem pro hodnocení individuálních rizik pacientů v každodenní praxi praktického lékaře je riziko vedlejších účinků nesteroidních antiflogistik a kyseliny acetylsalicylové na gastrointestinální trakt. Lékař nemůže spoléhat na varovné signály dyspeptických příznaků. Měl by vždy zvažovat bezpečnější účinné alternativy léčby bolesti, včetně dávky léku a délky podávání zejména u pacientů vyššího věku, s rizikovou anamnézou nebo komorbiditou a tam, kde jsou nesteroidní antiflogistika podávána v kombinacích s kyselinou acetylsalicylovou, antikoagulancii nebo kortikoidy. Pacientům s rizikem komplikací, kteří se neobejdou bez nesteroidních antiflogistik nebo antitrombotik, by měl poskytnout profylaktickou medikaci inhibitory protonové pumpy.

Mezi trendy v gastroenterologii u nás i v zahraničí patří ubývání peptických vředů gastroduodena, relativní přibývání *H. pylori* negativních vředů, ubývání rakoviny žaludku, navýšení počtu případů rakoviny jícnu, vysoká incidence rakoviny tlustého střeva konečníku a přibývání nespecifických střevních zánětů. Nádory trávicího traktu zahrnují nádory jícnu, žaludku a duodena, tenkého a tlustého střeva, konečníku, anální oblasti, slinivky břišní, jater, žlučníku a žlučových cest. Incidence nádorů trávicího traktu narůstá s věkem. Obecně lze shrnout, že do 45 resp. 50 let je incidence nádorů trávicího traktu relativně nízká. Ještě více to platí u žen. Po 50. roce incidence narůstá a vrcholí mezi 70. a 74. rokem života. Z toho

Lze odvozovat určité bezpečnostní věkové linie nebo hranice, které se pak promítají do strategií pro primární péči. Incidence nádoru jícnu se zvyšuje, nicméně zůstává rakovinou vyššího věku s vzácným výskytem do 45 let, zejména u žen. Pacienti s dlouhotrvajícím refluxem starší 50 let, kteří nebyli gastroenterologem vyšetřeni, by měli být endoskopováni. V případě nálezu Barrettova jícnu jsou pacienti dispenzarizováni.

Mezi pacienty s dyspepsií je přibližně 10% pacientů s vředovou chorobou gastroduodenální, které nelze identifikovat jinak, než gastrokopií. Vyšší procento pacientů s vředem je v populaci užívajících nesteroidní antiflogistika nebo ASA.

Incidence rakoviny u nás poklesla v roce 2000 pod 20 (muži 18,9 ženy 13,5) na 100 000 obyvatel. V roce 2000 3,7 % pacientů s rakovinou žaludku bylo mladších 45let. Je třeba zdůraznit, že dyspeptické příznaky vedle dalších mohou být prezentací nádoru jater, žlučníku, pankreatu nebo tlustého střeva. Na ordinaci jednoho praktického lékaře v České republice připadá během roku odhalení v průměru 2-3 pacientů se zhoubným nádorem GIT.

### **Mezioborová spolupráce**

Pochopení rozdílů v poskytování péče primární a sekundární je pro vzájemné porozumění lékařů velmi důležité. Mezioborová komunikace na všech úrovních, teoretické i praktické, centrální, regionální i individuální je velmi potřebná. Její úroveň se projevuje na úrovni kvality sdílení péče o akutní i chronické pacienty a při realizaci preventivních programů.

Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK připravil šetření názorů českých gastroenterologů na současné znalosti, kompetence a přístupy praktických lékařů k pacientům s obtížemi se vztahem k trávicímu ústrojí. Metodou šetření byl kvantitativní výzkum prostřednictvím zaslaných dotazníků. Návratnost činila 31%, tj. bylo vyhodnoceno 170 vrácených dotazníků. Naprostá většina gastroenterologů (92%) podporuje vytváření doporučených postupů pro praktické lékaře. Mezi gastroenterology není ale dostatečná důvěra v uplatňování těchto postupů v praxi. Čtyři pětiny specialistů hodnotí znalosti spolupracujících PL v oblasti gastroenterologie jako průměrné, v některých konkrétních případech (dráždivý tračník, *step up* a *step down* postup) jsou odborníci spíše skeptičtí. Jednoznačná není podpora zvyšování kompetencí praktických lékařů v gastroenterologii, např. u dostupnosti testu se značenou ureou, zejména u privátních gastroenterologů (hladina významnosti  $p=0,04$ ).

### **Klinické přístupy k infekci Helicobacter pylori a k dyspepsií horního typu v primární péči**

Lékař v praxi potřebuje znát názory na aktuální diagnostické a terapeutické postupy a obvykle nemá čas pátrat v odborné literatuře a ověřovat si všechny nové informace. Všeobecná praxe je místem, kde se aktuální poznatky denně utkávají s rutinou a klinickou zkušeností a kde lze také očekávat největší variabilitu péče. Obecným cílem vytváření doporučených postupů (dále DP) je tedy pozitivní změna chování lékařů, omezující tuto variabilitu ve prospěch vyšší kvality poskytované péče.

Dyspepsie horního typu ve všeobecné praxi je standardem léčebného plánu, zpracovaného podle metodiky vytvořené v Národní radě pro medicínské standardy ČR.

Infekce Helicobacter pylori je doporučený postup, zpracovaný za Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP v rámci grantu IGA ČLS JEP v letech 1999-2000. Článek, zabývající se přístupem k infekci *H. pylori*, dokumentuje rozdíly v osmi evropských zemích, týkající se epidemiologie, organizace léčebné péče, dostupnosti specializované péče, cen poskytované péče a jejich dopadem na implementaci doporučeného postupu.

Aktualizované doporučené postupy v gastroenterologii (Dyspepsie horního typu, Peptický vřed, Prevence a léčba gastropatie z nesteroidních antirevmatik (antiflogistik) a Refluxní choroba jícnu) představují výstup společné práce pracovní skupiny, složené

ze zástupců Gastroenterologické společnosti a Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP. Součástí práce skupiny byla příprava implementační strategie, zahrnující edukační program pro praktické lékaře i specialisty, distribuci psaných materiálů, publikace v odborném tisku a tvorbu nástrojů ke sledování a vyhodnocování zavedení ADP do praxe. Příkladem součástí implementační strategie byl projekt METRO. Projekt vycházel ze znalosti určitých bariér mezi praktickými lékaři k plnému uplatnění doporučeného postupu u pacientů s refluxem. Tyto bariéry obsahují podceňování refluxu jako symptomu, mýtus nezbytnosti endoskopie jako diagnostického nástroje u všech poruch trávení v horní části GIT a obavy z empirických postupů, včetně terapeutického testu. Roli může hrát i cena omeprazolu, byť již zcela srovnatelná s cenami H2 blokátorů. Výsledky ukazují na uspokojivou adherenci lékařů ve studii k doporučenému postupu pro refluxní chorobu jícnu, potvrzují efektivitu a bezpečnost terapeutického testu a příznivou odpověď na léčbu omeprazolem. Čtvrtina pacientů byla indikována k endoskopickému vyšetření, které prokázalo 12% případů refluxní ezofagitidy, 8% případů peptického vředu, 12% postlucerozních změn a v 1% Barrettův jícen.

## 6.2. Summary

This thesis is devoted to dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection, both significant issues for primary care. Various epidemiological and clinical studies from primary care are described. Current scientific opinions on dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection important for optimal primary care management are presented. The critical interest of the author is in the severity of complaints and assessment of the individual risk of organic disease in patients presenting dyspepsia in primary care. In another study the author contributes to understanding and mutual cooperation between gastroenterologists and primary care physicians. The thesis concludes with practical guidelines, created as a result of interdisciplinary cooperation..

## Introduction

Complaints related to the gastrointestinal tract are highly prevalent and are responsible for 10% of all presenting patients in general practice. In roughly half of these consultations upper abdominal pain or discomfort, bloating, nausea, vomiting, early satiety, heartburn or regurgitation are presented and labelled as upper dyspepsia. These symptoms vary in severity, frequency and aetiology. The crucial role of the general practitioner is in the assessment of individual patient risk and the selection of patients for secondary care procedures. This decision making process is based on an assessment of history, symptoms and clinical findings and on the other hand on the knowledge of epidemiology and the general risk of serious gastrointestinal diseases. Patients' perception of the problem, their attitudes and preferences are also part of the decision making process.

*Helicobacter pylori* infection plays a significant role in upper gastrointestinal tract diseases. *H pylori* infection is accepted as the most common cause of chronic gastritis and is aetiologically involved in gastric ulcer, duodenal ulcer and primary gastric B-cell lymphoma. Atrophic gastritis caused by *H pylori* infection can lead to metaplasia in the stomach. The role of *H pylori* infection in patients with functional dyspepsia is unclear. In many host organisms *H pylori* infection does not cause any disease and theoretically could be part of stomach physiology. These findings have been taken in account when considering *H pylori* as a pathogen and have led to a more conservative approach to possible broad preventive eradication.

The set of basic questions chosen for this thesis are:

- What is the prevalence of *H pylori* infection in the Czech Republic?
- What does this figure mean for clinical strategy?
- What are the current possibilities and future perspectives of general practitioners in the management of *H pylori* infection?
- What are the conditions for implementation of international guidelines on *H pylori* infection in the Czech Republic?
- What is the prevalence of dyspepsia in Czech general population and in population consulting general practice?
- What is the severity of dyspeptic complaints presented in general practice?
- What is the risk of malignance and organicity in dyspeptic patients in primary care?
- What is the level of interdisciplinary cooperation in gastroenterology like?
- What is the adherence of GPs to practical guidelines in gastroenterology?

### **Helicobacter pylori**

The actual *H pylori* prevalence, age distribution of infection, trends and international comparison are important data not only from an epidemiological point of view but also for the assessment of the reliability of diagnostic tests and for the choice of optimal management in clinical practice. The *H pylori* infection prevalence in the Czech Republic was previously estimated at 50-60% based on regional studies. An epidemiological study on *H pylori* prevalence was conducted by prof. Bures and his colleagues from II. Medical Clinic of University Hospital in Hradec Kralove in cooperation with Czech branch of ESPCG (European Society for Primary Care Gastroenterology) and other institutions in 2000-2001. A total of 2509 persons, aged 5-100 years, took part in the study, randomly selected out of 30 012 members of the general population. Hp infection was investigated by means of a <sup>13</sup>C-urea breath test. Breath samples were analysed by isotope ratio mass spectrometry. Social and demographic characteristics were based on data from self-completed questionnaires. Using the total Czech population as a standard, we estimated the age-standardised prevalence of Hp in males aged 5+ years at 41.9 % (95% CI 39.0 %, 44.8 %) and in females aged 5+ years at 41.4 % (95% CI 38.6 %, 44.3 %) in 2001. Prevalence of Hp increased with age but is not related to gender. Children of mothers with basic or lower education, living in crowded accommodation, without access to running warm water and resident in smaller towns appear to be at the highest risk. Low education and heavy smoking are most strongly associated with prevalence of Hp positivity in adults and adolescents. It is very likely that the decrease of *H. pylori* infection in younger cohorts of the Czech population is a birth-cohort phenomenon, mainly due to generally improving hygienic conditions and higher socioeconomic status of younger cohorts accompanied by advancement of their living conditions. In this respect, the broad use of antibiotics is probably of lesser importance.

This prevalence is lower than in some other post-communist Central and Eastern European countries. The Czech Republic ranks among European countries with medium prevalence. The decreasing prevalence of *H pylori* infection correlates with decreasing incidence of *H pylori* positive peptic ulcer and decreasing incidence of gastric cancer. Higher rates of *H pylori* negative ulcers are expected. For clinical management these changes mean lower effectiveness and benefit of *H pylori*-oriented strategies (test & treat, test & scope).

The international guidelines on dyspepsia and *H pylori* management (Maastricht Consensus, ESPCG guidelines) presume the availability of non-invasive diagnostic tests of *H pylori* in primary care. There is serology, widely available, for a reasonable price and with acceptable sensitivity and specificity, but not appropriate for checking of successful eradication. The gold standard of non-invasive diagnostics is the breath test with isotope <sup>13</sup>C

marked urea ( $^{13}\text{C}$ -UBT).  $^{13}\text{C}$ -UBT is optional in many clinical scenarios.  $^{13}\text{C}$ -UBT is available at several clinical departments in Prague, Brno and Hradec Kralove. Guidelines of The Czech Society of Gastroenterology (part of the Czech Medical Society Jan Evangelista Purkyně) recommend *H. pylori* testing in persons with peptic ulcer, gastric MALT-lymphoma, after surgery for gastric cancer, in patients with reflux disease on long-term proton pump inhibitor therapy only in case of history or actual peptic ulcer, and for control of successful eradication. In the majority of patients in the Czech Republic invasive tests are used for the diagnosis of *H. pylori*. A considerable number of these patients do not require endoscopy for any other clinical reasons. A typical example is a control of successful eradication in patients with duodenal ulcer with good clinical response where a global noninvasive test is indicated. Design of a pilot project on the competence of Czech GPs to use  $^{13}\text{C}$ -UBT in primary care in defined clinical circumstances is part of this theses.

### **Dyspepsia**

According to studies performed in primary care settings in Europe the annual prevalence of dyspepsia in general population is 7-41%. Upper dyspepsia accounts for approximately 3-5% of all consultations in general practice. The above mentioned epidemiological study on *H. pylori* infection prevalence conducted by Bures et al. comprised also a questionnaire survey of dyspepsia prevalence. In a randomly selected population registered in 19 practices of primary care paediatricians and general practitioners the dyspepsia prevalence was found to be 11.8%. In the adult productive population the prevalence was 15-20%. There was no significant difference found in *H. pylori* infection positivity and negativity between persons suffering from dyspepsia and those without dyspepsia.

The subject of another study was the prevalence of upper gastrointestinal disorders in patients visiting general practitioners during 30 consecutive working days. Data from 10 general practices were included in the results. Dyspepsia was a reason for encounter in 4.99% of all consultations. In one third of cases (3-4 patients a week) dyspepsia was labelled as new or uninvestigated, two thirds of patients had organic or secondary dyspepsia or had a previously performed endoscopy with normal result and were labelled as having functional dyspepsia. It is estimated that 15-20 thousand new patients with uninvestigated dyspepsia present each week in general practices throughout the Czech Republic. Even in the Czech Republic, with its high density of specialist services, there is not enough capacity to perform endoscopy for all these patients. Therefore the search for strategies for management of patients with dyspepsia and without alarm symptoms in primary care has a rational and logical background.

### **Severity assessment and risk of upper gastrointestinal disorders**

The study on severity of dyspeptic complaints using DUSOI/WONCA classification in general practice confirmed a high ratio of patients presenting with non severe, often selflimited, conditions. Only in 5% of upper dyspepsia patients were symptoms assessed as severe and an unsatisfactory response to the recommended treatment was expected. This finding reinforces the important role of general practice to identify patients at risk of serious disease and to select them for specialist care. The red flags in patients with dyspepsia in primary care are gastrointestinal bleeding, abdominal pain, recurrent vomiting, anaemia, unwanted weight loss (more than 10% in 6 months) and pathological findings in physical assessment. Also the new onset of symptoms in patients older than 45 years, change in symptoms or bad response to empirical treatment should be a reason for early referral for endoscopy. The perspective of primary care physicians is different from that of specialists dealing with a selected sample of patients.

There is no evidence on the effectiveness of *H pylori* oriented strategies in dyspeptic patients in primary care, such as *test & treat* and *test & scope*. Because of the unavailability of <sup>13</sup>CUBT for Czech GPs and increasing prevalence of *H pylori* negative ulcers these strategies are not included in current guidelines.

An important topic for individual risk assessment of patients in daily practice is the risk of side effects of NSAIDs and ASA on the gastrointestinal tract. The physician cannot rely on warning symptoms. The lower risk alternatives of treatment (paracetamol, tramadol) and lower dosing of NSAIDs should be always considered. Older patients, patients with comorbidity or with concomitant therapy ASA, corticosteroids or anticoagulations should be managed according to guidelines using prophylactic treatment with proton pump inhibitors.

In line with overall trends in Europe and the United States, the number of peptic gastroduodenal ulcers is decreasing, the ratio of *H pylori* negative ulcers is increasing and the incidence of gastric cancer is falling. There are more oesophageal cancers and increasing incidence of colorectal cancer and inflammatory bowel disease. Malignant gastrointestinal tumours include oesophageal, gastric, small intestinal and colorectal cancer, pancreatic, liver and gall bladder cancer. The incidence of tumours is age dependent and increases in decades. In general the incidence of GI cancer up to the age of 45 or 50 is low, and even so for women. After the age of 50, incidence grows and culminates between 70 and 74. The incidence of gastroesophageal cancer goes up but still stays a cancer of advanced age and rarely appears before 45, especially in women. Patients older than 50 with long term reflux symptoms should be investigated and in case of Barrett's oesophagus followed up by a specialist. These epidemiological figures are reflected in primary care strategies.

Among dyspeptics approximately 10% of patients have peptic ulcers. There is no other way to detect ulcers than endoscopy. A higher number of ulcers are found in patients taking NSAIDs or ASA. In the year 2000, the incidence of gastric cancer fell to under 20/100 000 (men 18.9, women 13.5). In 2000 only 3.7% patients with gastric cancer were younger than 45.

It should be emphasised that dyspeptic symptoms can originate from different other conditions such as cancer of the liver, gall bladder, pancreas or colon. Ordinary GPs will meet on average 2-3 patients with gastrointestinal cancer a year.

### **Interdisciplinary cooperation**

An understanding of the difference between management strategies in primary and secondary care is a crucial precondition for clinical cooperation between specialists and general practitioners. Effective interdisciplinary communication at all levels, theoretical and practical and central, regional and individual is important and influences the quality of care delivered to acute and chronic patients and the quality of preventive programmes. The Institute of General Practice at the First Faculty of Medicine in Prague carried out a quantitative survey for gastroenterologists concerning their opinions on general practitioners and their current knowledge, competence and management of GI disorders. The questionnaire was distributed to all gastroenterologists working in teaching hospitals, regional hospitals and outpatient settings. There was a response rate of 31% without any reminder. 170 questionnaires were included in the study. Most gastroenterologists (92%) support the development of practical guidelines. There is however insufficient confidence that these guidelines will be implemented in practice. Four out of five gastroenterologists consider knowledge of their GP colleagues in gastroenterology as average. In particular cases (irritable bowel syndrome, step up and step down approach) specialists are rather sceptical. The level of support for an increase of GP competence in gastroenterology is low, for instance in relation to the availability of urea breath test, particularly among private gastroenterologists (p=0,04).

### **Management of *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia in primary care**

General practitioners have a limited ability to search for evidence based information in literature for all medical problems. Current scientific knowledge, routine and clinical experience all meet in everyday practice. The general aim of practical guidelines is to support GPs in decision making processes, to contribute to positive changes of their clinical behaviour and to limit variability in practices in favour of higher quality of care.

The Guideline on Upper Dyspepsia in General Practice, included in this thesis, was created in 2002 as a part of a project using the standardised method of the Czech National Council for Medical Standards.

A Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection was developed as a contribution of the Czech Society of General Practice to a project of the JEP Czech Medical Society, based on a grant from the Ministry of Health in 1999-2000.

The article “Guidelines on the management of *H. pylori* in primary care: development of an implementation strategy”, published in Family Practice in 2000, comments on the applicability of multicountry guidelines based on the recent experience with the international guideline on the management of *H. pylori* infection in country-specific circumstances.

The practical guidelines in gastroenterology (Management of Upper dyspepsia, Peptic ulcer, Prevention and Treatment of NSAID Gastropathy and Management of Reflux disease) are presented in this thesis as a result of interdisciplinary cooperation of the Czech Society of General Practice and the Society of Gastroenterology. This project also incorporated the design of guidelines for an implementation strategy including a programme of continuing medical educational, distribution of written materials and publication in scientific journals. Tools for the monitoring and assessment of the implementation of the guidelines in practice were created.

METRO is a project designed by the author of this thesis for a guideline on the Management of Reflux Disease. Several barriers among general practitioners for the implementation of this guideline were identified, such as underestimation of reflux complaints, the myth of the necessity of endoscopy in the diagnostic process for reflux symptoms and fear of empirical trials. Despite the fact that the price of omeprazol is currently comparable with the price of H<sub>2</sub>-blockers, some GPs still see the use of proton pump inhibitors as a kind of luxury treatment. This reluctance can mean limited availability of effective treatment for some patients.

More than 9 759 patients recruited by 447 GPs were included in the 3 month study. The results of the METRO project show satisfactory adherence by participating GPs to the guideline confirm the effectiveness and safety of the therapeutic trial and a good response to omeprazol treatment. On the other hand more than a quarter of patients were referred for endoscopy. The results showed normal findings in 59% of patients, reflux oesophagitis in 12%, peptic ulcer in 8%, postulcerogenous changes in 12%, hiatal hernia in 6% and Barret's oesophagus in 1% of patients.





## 7. ABECEDNÍ SEZNAM AUTORŮ POUŽITÉ LITERATURY

- Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, Tibblin G** Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology*. 1995;109(3): 671-80
- Agreus L. et al.** Challenges in managing dyspepsia in general practice. *BMJ* 1997, 315 (7118): 1284-1288.
- Apostolopoulos P, Vafiadis-Zouboulis I, Tzivras M, Kourtessas D, Katsilambros N, Archimandritis A.** *Helicobacter pylori* infection in Greece: the changing prevalence during a ten-year period and its antigenic profile. *BMC Gastroenterology* 2002;2:11.
- Axon ATR, Bell GD, Jones RH, Quine MA, McCloy RF.** Guidelines on appropriate indications for upper gastrointestinal endoscopy, *British Medical Journal* 1995; 310:853-856
- Bentzen B. G.** International Classification of Primary Care. *Scand. J. Prim. Health Care* 1986; 4: 43-56
- Bentzen N (ed.)** An International glossary for general / family practice. *Fam. Pract.* 1995, 12: 341-369
- Bentzen B, Natvig B, Winnem M.** Assessment of own functional capacity. COOP-WONCA charts in clinical work and research (in Norwegian, English summary). *Tidssk. Nor. Laegeforen.* 1997; 1790-93
- Bielanski W.** Epidemiological study on *Helicobacter pylori* infection and extragastrroduodenal disorders in Polish population. *J Physiol Pharmacol* 1999;50:723-33.
- Bielanski W, Plonka M, Dobrzanska M, Kaminska A, Loster B, Konturek SJ.** Extragastric disorders and *H. pylori* infection. Epidemiological study in Polish urban population. *Gut* 1999;45(Suppl 1):A87.
- Blaser MJ:** Role of *vacA* and the *cagA* locus of *Helicobacter pylori* in human disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:73-77
- De Boer W.,Laat L.Megraud F.**Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection.*Current Opinion in Gastroenterology*, 2000, 16 (suppl):S5-S10
- Bombardier et al:** Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 2000; 343:1520-1528
- Bradhan PK.** Epidemiological features of *Helicobacter pylori* infection in developing countries. *Clin Infect Dis* 1997;25:973-8.
- Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Rothenbacher D.** *Is Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am j. Epidemiol.* 2004;159:252-8
- Breuer T, Goodman KJ, Malaty HM, Sudhop T, Graham DY.** How do clinicians practising in the US manage *Helicobacter* related gastro-intestinal disease? *Am J Gastroenterol*1998; 93:553-561.
- Brown LM.** *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000;22:283-97.
- Buchan H.** Clinical guidelines: acceptance and promotion. *Qual Health Care* 1993; 2:213-214.
- Bureš J, Dítě P, Kopáčová M, Voříšek V, Axmann K, Černoš J, Doseděl J, Kotrlík J, Kment M, Lukáš K, Lukáš M, Mareš K, Palička V, Pozler O, Rejchrt S, Roubalík J, Sedláčková M, Shonová O, Stehlík J, Sýkora J, Šíroky M, Šopák S, Špičák J, Zavoral M, Živný P** and the Czech *Helicobacter pylori* Study: Prevalence of *Helicobacter pylori* in Czech Republic – preliminary data based on <sup>13</sup>C-urea breath test in 389 symptom-free persons. *Gut* 1999; 45, Suppl. 5: A106.
- Bureš J a Pracovní skupina pro studium *Helicobacter pylori* při ČGS ČLS JEP:** Infekce *Helicobacter pylori*. Doporučený postup České gastroenterologické společnosti ČLS JEP pro dospělé. *Čes a slov. Gastroent a Hepatol.*, 2004; roč.58, č.4, s 151-155

**Bureš J, Burešová E, Rejchrt S.** Imunologické aspekty infekce Helicobacter pylori, Acta Medica (Hradec Králové), Suppl. 2002;45(1):3-10

**Bureš J, Seifert B.** Diagnostika a léčba infekce Helicobacter pylori. Co nového přinesly závěry konference expertů v Maastrichtu – Maastricht 2-2000 Consensus Report ? Česká a slovenská gastroenterologie, 2002; ročník 56, č.4, s.127-129

**Bureš J, Dítě P., Charvátová E, Jirásek V., Koudelka T., Lukáš K., Seifert B., Vojtíšková J.,** Aktualizované doporučené postupy pro praktické lékaře v gastroenterologii, Petronius 2003, ISBN 80-239-1677-7

**Bureš J.,** Helicobacter pylori: Další souvislosti a perspektivy, Sborník přednášek II.kongresu ČLS JEP: Současné diagnostické a léčebné postupy v gastroenterologii, 1998.

**Bureš, J., Reychert, S., Kopáčová, M., et al.** Účinky nesteroidních antirevmatik na gastrointestinální trakt. Časopis lékařů českých, 2002, roč. 141, č. 21, s. 673-679.

**Bureš J, Koudelka T, Dítě P, Lukáš K, Hep A, Jirásek V, Seifert B, Charvátová E, Vojtíšková J:** Doporučené postupy, Refluxní choroba jícnu, Česká a slov. gastroenterologie, 2004, roč.58, č.5, s 197-200

**Calam J:** Clinicians' Guide to *Helicobacter pylori*. London: Chapman & Hall Medical 1996

**Chan FK, Sung JJ, Chung SC, et al:** Randomised trial of eradication of Helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. Lancet 1997;350:975-979

**Chiba N., Hunt R.H.:** Gastroesophageal reflux disease treatment (s. 16 – 65). In: Evidence Based Gastroenterology and Hepatology (Eds. J. McDonald, A. Burroughs, B. Feagan). BMJ Books, London, 1999

**Calvet X, Garcia N. Lopez T, et al.** A meta-analysis of short versus long therapy with proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2000;14(5):603-9

**Claar, G. M., Monaco, S., Blanco Del Vecchio, C., et al.** Omeprazole 20 or 40 mg daily for healing gastroduodenal ulcers in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. Aliment. Pharmacol. Ther., 1998, č. 12, s. 463-468.

**McCull K., Malfertheiner P.** Helicobacter pylori and functional dyspepsia. Current Opinion in Gastroenterology 2000, 16 (suppl 1):S29-S32

**Cockburn M, Cox B.** The effect of measurement error on the determination of Helicobacter pylori prevalence. Epidemiology 1997;8:205-9.

**O'Connor H, Sebastian S.** The burden of Helicobacter pylori infection in Europe. Aliment Pharmacol Ther 2003;18(Suppl 3):38-44.

**Corea P:** Helicobacter pylori and gastric cancer: state of the art, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996;5:477-481

**Cutler AF:** testing for *Helicobacter pylori* in clinical practice. Am J Med 1996;100:35S-41S

**Dent J. et al.:** An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. Gut 44, 1999, Suppl. 2, s. S1 – S16

**Deltenre M et al.** Belgian Consensus Meeting on H.pylori Related Disease, Guideline Summary. 1998.

**Dítě P, Hep A, Dolina J, Ševčíková A, Novotný I, Štroblová H, Kunovská M, Münzová H, Pokorný A.** Prevalence of Helicobacter pylori infection in the Czech Republic, Southern Moravian Region (in Czech). Prevalence infekce Helicobacter pylori v ČR – region jižní Morava. Vnitř Lék 1998; 44: 132 – 134.

**Dítě P., Seifert B., Bureš J., Jirásek V., Hep A., Lukáš K., Charvátová E., Koudelka T., Vojtíšková J.** Aktualizované doporučené postupy pro praktické lékaře v gastroenterologii, 2003, ISBN 80-239-1677-7

- Dítě P.**, Seifert B. et al Prevence a léčba gastropatie z nesteroidních antirevmatik, Čes a slov.Gastroent. a Hepatol., 2004, roč.58,č.4,s.148-150
- Dítě P.**, Seifert B.,Lukáš K., Bureš J., Hep A., Jirásek V. Charvátová E., Vojtíšková J., Koudelka T. Doporučené postupy. Prevence a léčba gastropatie z nesteroidních antirevmatik (antiglogistik). Čes a Slov. Gastroent. A Hepatol 2004; roč. 58, č.4, s.148-150
- Dítě P.**: Vředová nemoc žaludku a duodena. Galén, Praha 2000.
- Drossmann DA**, Corraziari, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE and the Rome II Multinational Working Teams. The Functional Gastrointestinal Disorders. 2nd Ed, McLean: Degnon Associates,2000
- Drossman, DA** (sec.ed.): The functional gastrointestinal disorders. Rome 2: Allen Press Inc., Lawrence, KS 2000
- Drumm, B.** et al. Helicobacter pylori infection in children: a concensus statement. Report of the European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori* on a Concensus Conference, Budapest, Hungary, September 1998. J. Pediatr. Gastroent. Nutr., 2000, roč. 30, s. 207-213
- Dunn BE**: Pathogenetic mechanisms of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22:43-57
- Eidelman et al**: An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease., Arch Intern Med 2003; 163:2006-2010
- Fixa B**, Komárková O. Prevalence of Helicobacter pylori infection in various gastroduodenal disorders. Critical view on the basis of sufficient numbers of patients. Čes Gastroenterol 1993; 47: 57 – 58
- Fixa B**, Komárková O, Melichar B, Krejsek J, Mégraud F. Prevalence of Helicobacter pylori infection in the Czech adult population (in Czech). Výskyt infekce Helicobacter pylori u české dospělé populace. Čes Slov Gastroent 1995; 49: 83 – 85.
- Fixa B**, Komárková O, Nožička Z. Does exist a difference between the prevalence of the main dyspeptic complaints in patients with functional dyspepsia having Helicobacter pylori and those without? Gut 2002; 51, Suppl 3: A187.
- Fixa B**, Komárková O, Nožička Z. Long-term follow-up of patients with functional dyspepsia. Dependence of complaints on Helicobacter pylori infection? (in Czech). Čes Slov Gastroenterol Hepatol 2002; 56: 171 - 176.
- Fixa B.**, Komárková O., Nožička Z. Eradikace Helicobacter pylori po týdenní léčbě omeprazolem, klarithromycinem a metronidazolem, Čes. a Slov. Gastroenterologie, 1998, r.52, č.1. 18-20
- Fixa B.**,Komárková O. Současné principy a způsoby léčby infekce Helicobacter pylori. Literární přehled a vlastní zkušenosti. Česká a Slov. Gastroenterologie, 1997, r.51.
- Fixa B**, Komárková O, Melichar B, Krejsek J, Mégraud F. Prevalence of Helicobacter pylori infection in the Czech adult population (in Czech). Čes Slov Gastroent 1995;49:83-5.
- Malaty H, Sedlackova M, Graham DY, Marx D, Reddy S, Volf V. Helicobacter pylori infection in symptomatic and asymptomatic children in the Czech Republic. Gut 2001;49(Suppl 2):A80.
- Gisbert J.P.**, Pajares J.M.: Review article: Helicobacter pylori „rescue“ regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002,16, 1047-1057
- Graham DY**, Lomax KG, Contemporary Diagnosis and Management of H pylori associated Gastrointestinal Diseases, 2004, Handbooks in Health Care Co, USA, ISBN 1-931981-05-1
- Graham DY**, Go MF, Genta RM: helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric cancer: tunnel vision or blinders? Ann Med 1995;27:589-594

**Graham DY.** *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. *Gastroenterology* 1997;113:1983-1991

**Graham DY, Genta RM, Go MF, et al.** Which is the most important factor in duodenal ulcer pathogenesis: the strain of *Helicobacter pylori* or the host? In: Hunt RH, Tytgat GN, eds.

**Graham DY, Shiotani A.** The time to eradicate gastric cancer is now. *Gut*.2005;54:735-8

**Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, Adam E.** Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991;100:1495-501.

**Grimshaw J et al.** Developing and implementing clinical practice guidelines. *Clin Effect Bull* No. 8.

**Grol R.** Beliefs and evidence in changing clinical practice. *Br MedJ* 1997; 315:418-421.

**Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, in't Veld C, Rutten G, Mookink H.** Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in clinical practice; observational study. *Br Med J* 1998; 317: 858-861.

**Grol R, Wensing M, Jacobs A, Baker R.** *Quality Assurance in General Practice: The State of the Art in Europe*. Utrecht: Dutch College of General Practice/EquiP, 1993.

**Gubina M, Newell DG, Hawtin PR, Avšič-Županc T, Križman I.** *Helicobacter pylori* IgG antibodies in an asymptomatic Slovenian population. *Zdrav Vestn* 1991;60:449-52.

**Guslandi M, Fanti L, Testoni PA.** *Helicobacter pylori* seroprevalence in Crohn's disease: lack of influence by pharmacological treatment. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1296-7.

**Harvey RF, Spence RW, Lane JA, et al.** Relationship between the birth cohort pattern of *Helicobacter pylori* infection and the epidemiology of duodenal ulcer. *Q J Med* 2002;95:519-25.

**Hep A, Dolina J.** Význam terapeutického testu v diagnostice refluxní choroby jícnu, *Interní medicína pro praktické lékaře*, 2003, 57-58

**Hep A, Dolina J.** Funkční poruchy horní části trávicího traktu z pohledu specialisty. *Interní medicína pro praxi* 2005;7:17-19

**Hibble A, Kanka D, Pencheon D, Pooles F.** Guidelines in general practice; the new Tower of Babel? *Br MedJ* 1998; 317:862-863.

**Hirano I., Kahrilas P.J.:** Gastroesophageal reflux disease (s. 28 – 39). In: *Evidence-Based Gastroenterology* (Eds. E.J. Ervine, R.H. Hunt). BC Decker, Hamilton, 2001

**Houben MH, Van Der Beek D, Hensen EF, et al.** A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy-the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(8): 1047-55

**Hofmans-Okkes I M and Lamberts H.** The International Classification of Primary Care (ICPC): new applications in research and computer based patient records in family practice. *Fam. Pract.* 1996; 13: 294-302

**Honzák R, Seifert B.** Diagnostika funkčních obtíží trávicího systému, *Praktický lékař*, 2005; 85, 4, p.223-227

**Hungin P., Seifert B.** Poor communication between clinicians-poor care for patients! *Digestive and Liver Disease*, 2004; 36:309-310

**Hunt RH, Tytgat GNJ.** *Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure*, 2000; Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, ISBN 0-7923-8764-3

**Jirásek V., Pulgretová D., Samek M. et al.:** Kombinovaná eradikační léčba s Helicidem (omeprazol, Léčiva a.s.) u nemocných vředovou chorobou žaludku a duodena. *Čes. a slov. Gastroent.* 2000, 54, 2, 52-55

**Jirásek V.**, Vojtišková J., Dítě P., Lukáš K., Bureš J., Hlep A., Seifert B., Charvátová E., Koudelka T. Doporučené postupy. Peptický vřed. Čes a Slov. Gastroent. A Hepatol 2004; roč. 58, č.5, s.194-196

**Jirásek V.:** Endoskopické vyšetření u onemocnění s acidopeptickou patogenezí. Prakt.Lék. 2003,83,5: 261-262.

**Jirásek, V.**, Pulgretová, D. , Petrátl, J., et al. Omeprazol v léčbě gastropatie z nesteroidních antirevmatik. Praktický lékař, 2001, roč. 81, č. 3, s. 146-149.

**Jones RH et al.** Dyspepsia in England and Scotland. Gut:1990;31(4):401-405

**Jones R.**, Numans M. The primary/secondary care interface in gastroenterology. European Journal of General Practice, 2004, Vol.10: edit.78-79

**Jones RH, Lydard S, Dunleavy J.** Problems with implementing guidelines; a randomised controlled trial of consensus management of dyspepsia. *Qual Health Care* 1993; 2:217-221.

**Jurgoš L.** Helicobacter pylori infection and functional dyspepsia – arguments for and against (in Czech). Postgrad Med (Prague) 2003;5:530-4.

**Kagevi I, Lofstedt S, Persson LG.** Endoscopic finding and diagnoses in unselected dyspeptic patients at a primary health center. Scand J Gastroenterol 1989; 24:145-150

**Kahrilas P.J.:** Medical management of gastroesophageal reflux disease. UpToDate in Gastroenterology and Hepatology. Wellesley, vol. 9.1, 2001, <http://www.uptodate.com>

**Kantaria P, Abzianidze T, Aslanidi E, Esadze G, Aslanidi N, Aslanidi N.** Helicobacter pylori infection in citizens of Tbilisi suffering from gastrointestinal discomfort. Gut 2001;49(Suppl 2):A38.

**Kim JG, Graham DY:** Helicobacter pylori infection and development of gastric or duodenal ulcer in arthritic patients receiving NSAID therapy. The Misoprostol Study Group. Am J Gastroenterol 1994;89:203-207

**Klein PD, Malaty HM, Martin RF, et al:** Noninvasive detection of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: the <sup>13</sup>C urea breath test. Am J Gastroenterol 1996;91:690-694

**Kopáčová M, Bureš J, Koupilová I, Voříšek V, Seifert B, Pozler O, Rejchrt S, Douda T, Živný P, Palička V:** Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in non-selected general population in Czech Republic. No birth-cohort phenomenon found in multicentre study. Gut 2002; 51, Suppl 3: A108

**Kopáčová M, Bureš J, Voříšek V, Konštacký M, Rejchrt S, Živný P, Palička V.** Diagnostics of Helicobacter pylori by means of <sup>13</sup>C breath test: clinical reproducibility of the test (in Czech). Klin Biochem Metab 1999; 7(28): 213 - 216.

**Kopáčová et al.** Prevalence of Helicobacter pylori infection in non-selected general population in Czech Republic. No birth-cohort phenomenon found in multicentre prospective study, Soubor abstrakt UEGW Ženeva 2002

**Kosunen TU, Aromaa A, Knekt P, et al.** Helicobacter antibodies in 1973 and 1994 in the adult population of Vammala, Finland. Epidemiol Infect 1997;119:29-34.

**Kulig M et al.** Qual Life Res, 2002;11:649(A111)

**Kupcinskas L, Miculeviciene J, Kiudelis G, Kucinskiene R, Jonaitis LV.** Trends in decreasing of Helicobacter pylori prevalence in Lithuania. Gut 2001;49(Suppl 2):A35.

**Labenz J, Malfertheiner P.** *Helicobacter pylori* in gastro-oesophageal reflux diseases: causal agent or protective factor? Gut 1997;41(3):277-280

**Laine et al:** Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use, Gastroenterology 2003; 124: 288-292

- Laine, L.** Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high risk patient. *Gastroenterology*, 2001, roč. 120, s. 594-606.
- Lamberts H, Meads S, and Wood M.** Classification of reasons why persons seek primary care:pilot study of a new system. *Public Health Rep.* 1984; 99: 597-605.
- Lamberts H, Meads S, and Wood M.** Results of the international field trial with the Reason for Encounter Classification (RFEC). *Med. Sociale Preventive* 1985; 30: 80-87
- Lamberts H, Wood M, Hofmans-Okkes I (ed.)** The international Classification of Primary Care in the European Community: with Multi-Language Layer. Oxford, Oxford University Press, 1993
- Lamberts H and Wood M (ed.)**. ICPC: International Classification of Primary Care. Oxford, Oxford University Press, 1987
- Lamberts H, Meads S, and Wood M.** Results of the field trial with the Reason for Encounter Classification (RFEC). In: Coe R A, Protti A J, and Scherner J R (ed.) *Role of Informatics in Health Data Coding and Classification Systems*. Amsterdam, Elsevier/JFIP-JMIA, 1985
- Lee, J., O'Morain, C.** Who should be treated for helicobacter pylori infection? A review of Consensus Conferences and Guidelines, *Gastroenterology* 1997, 113(Suppl): S99-S106
- Lee J, O'Morain C.** Consensus or confusion: a review of existing national guidelines on Helicobacter pylori-related disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9:527-531.
- Lim AGM, Martin RM, Montileone M, Walker AC, Gould SR.** *Helicobacter pylori* serology and the management of young dyspeptics: a UK survey of gastroenterologists and general practitioners with an interest in gastroenterology. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:299-303.
- Loffeld RJ, van der Putten AB.** Changes in prevalence of Helicobacter pylori infection in two groups of patients undergoing endoscopy and living in the same region in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:938-41.
- Lomax KG, Graham DY.** Contemporary Diagnosis and Management of *H pylori*-Associated Gastrointestinal Diseases, Second edition 2004; Handbook in Health Care Co, Newtown, Pennsylvania, USA, ISBN 1-931981-05-1
- Lukáš K.** Refluxní choroba, *Časopis lékařů českých*, 136, 1997, No.11, 337-342
- Lukáš, K., a kol.** Funkční poruchy trávicího traktu. Praha: Grada 2003.
- Refluxní choroba jícnu. Standardy ČSG. K. **Lukáš** (koordinátor), J. Bureš, V. Drahoňovský, A. Hep, V. Jirásek, V. Mandys, J. Martínek, P. Richter, A. Štrosová, P. Dítě, M. Duda. *Čes. Slov. Gastroent. Hepatol.* 2003; 57: 23 – 29
- Lukáš K, Bureš J, Koudelka T, Dítě P, Hep A, Jirásek V, Seifert B, Charvátová E, Vojtíšková J** : Doporučené postupy, Dyspepsie horního typu, *Česká a slov. gastroenterologie*, 2004, roč.58, č.4, s 145-147
- Maaroos HI.** Helicobacter pylori infection in Estonian population: is it a health problem? *Ann Med* 1995;27:613-6.
- McMahon BJ, Henessy TW, Bensler JM, et al.** The relationship among previous antimicrobials use, antimicrobials resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections. *Ann Intern Med* 2003;139(6):463-9.
- Malaty H, Sedlackova M, Graham DY, Marx D, Reddy S, Volf V.** Helicobacter pylori infection in symptomatic and asymptomatic children in the Czech Republic. *Gut* 2001; 49, Suppl 2: A80.
- Malaty HM, Paykov V, Bykova O, et al.** Helicobacter pylori and socioeconomic factors in Russia. *Helicobacter* 1996;1:82-7.

**Malaty HM, Graham DY.** Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of Helicobacter pylori infection. Gut 1994;35:742-5.

**Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G, Asaka M, Bazzoli F, Birkner B, Bureš J, Burette A, Bytzer P, Castro L, Culhane A, de Boer W, De Korwin J, De Koster E, de Wit N, Deltre M, Dent J, Di Mario F, Dragosics B, Färkkilä M, Forman D, Freston J, Gasbarrini G, Goh K, Graham D, Hameeteman W, Hawkey C, Hirschl A, Hunt R, Jaup B, Kimura K, Kist M, Klotz P, Koletzko S, Kuipers E, Labenz J, Ladas S, Lam SK, Lauritsen K, Lerang F, Lionis C, Loft D, Louw J, McColl K, Mendonca-Santos J, Michetti P, Misiewicz J, Mössner J, Niv Y, Nowak A, Parajés-García J, Pilotto A, Pounder R, Quina M, Rác I, Rauws E, Rodrigo Saez L, Rokkas T, Segal I, Seifert B, Sipponen P, Sjölundh C, Solcia E, Stockbrugger R, Sung J, Surrenti C, Tulassay Z, Unge P, Vaira D, Vakil N, Veldhuyzen van Zanten S, Wadstrom T.** Current concepts in the management of Helicobacter infection- The Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167 - 180.

**Malfertheiner, P. et al.** Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. Gut, 1997, roč. 41, s. 8-13

**Malfertheiner, P. et al.** Current concepts in the management of Helicobacter infection The Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment. Pharmacol. Ther., 2002; roč.16,s.167-180

**Malfertheiner P., Mégraud F., Morain C.O. et al.:** Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht 2 – 2000 Consensus Report. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002, 16:167-180.

**Mark Fendrick A, Hirth AE, Chernew ME.** Differences between generalist and specialist physicians regarding Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. Am J Gastroenterol 1996; 8:1544-1548.

**Marshall BJ, Warren JR:** Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984 16; 1 (8390): 1311-5.

**Marshall BJ.** Epidemiology of H. pylori in Western countries. In: Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure. RH Hunt, GNJ Tytgat, eds. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers,1994;75-84.

**Mařatka Z.** Funkční trávicí obtíže (407-434), v Mařatka Z. et al. Gastroenterologie. Praha. Karolinum, 1999

**Mařatka Z.** Functional gastrointestinal disorders – 50 years' experience in comparison with the Rome criteria, Folia Gastroenterologica and Hepatologica, 2005;1, vol.3, 10-16

**Mařatka, Z a spol.** Gastroenterologie, Praha: Karolinum, 1999

**Matysiak-Budnik T, Mégraud F.** Helicobacter pylori in eastern European countries: what is the current status? Gut 1994;35:1683-6.

**Matysiak-Budnik T, Gosciniak G, Bouchard S.** The prevalence of Helicobacter pylori infection in the Polish population. Ir J Med Sci 1992;161(Suppl 10):65.

**Matysiak-Budnik T, Knapik Z, Mégraud F, et al.** Helicobacter pylori infection in Eastern Europe: seroprevalence in the Polish population of lower Silesia. Am J Gastroent 1996;91;2513-5.

**Meads, S.** The WHO Reason for Encounter classification. WHO Chronicle 1983; 37(5): 159-162

**Mégraud F, Lamouliatte H:** Helicobacter pylori and duodenal ulcer. Evidence suggesting causation. Dig Dis Sci 1992;37:769-772

**Mégraud, F.,** Advantages and disadvantages of current diagnostic tests for the detection of Helicobacter pylori. Scand. J. Gastroenterology 1996, 215 (5): 57-62

**Mégraud F.** Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Gastroenterol Clin N Am 1993;22:73-88.



**Mégraud F**, Bouchard S, Brugmann D, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in six countries of eastern Europe using common methodology. *Gut* 1995;37(Suppl 1):A71.

Bureš J, Dítě P, Kopáčová M, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in Czech Republic – preliminary data based on 13C-urea breath test in 389 symptom-free persons. *Gut* 1999;45(Suppl 5):A106.

**Meyer B**, Werth B, Beglinger C, et al. *Helicobacter pylori* infection in healthy people: a dynamic process? *Gut* 1991;32:347-50.

**Moayyedi P**, Axon ATR, Feltbower R, et al. Relation of adult lifestyle and socioeconomic factors to the prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Int J Epidemiol* 2002;31:624-31.

**Murray LJ**, McCrum EE, Evans AE, Bamford KB. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among 4742 randomly selected subjects from Northern Ireland. *Int J Epidemiol* 1997;26:880-7.

**Nelson E C**, Wasson J, Kirk J, et al. Assessment of function in routine clinical practice. Description of the COOP chart method and preliminary findings. *J. Chron. Dis.* 1987; 40 (Suppl. 1): 55s – 64s

**Numans ME**, de Wit NJ, Geerdes RHM, Muris JWM, Starmans R, Postema P., et al. Dutch College of General Practitioners : Guidelines on Dyspepsia. *Huisarts wet* 1996;39, 565-77

**Nylenna, M.** Why do our patients see us? A study of reason of encounter in general practice. *Scand. J. Prim. Health Care* 1985; 3: 155-162

**Ofman et al:** A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 2002; 29:804-812

**Ofman J. J.**, Etchason J., Fullerton S., Kahn L., Soll H. Management Strategies for *Helicobacter pylori* - Seropositive Patients with Dyspepsia: Clinical and Economic Consequences. *Ann Intern Med* 1997, 126(4):280-291

**Oona M**, Utt M, Nilsson I, Uibo O, Vorobjova T, Maaros HI. *Helicobacter pylori* infection in children in Estonia: decreasing seroprevalence during the 11-year period of profound socioeconomic changes. *Helicobacter* 2004;9:233-41.

**Parkerson G R Jr**, Broadhead W E, and Tse C-K J. The Duke Severity of Illness Checklist (DUSOI) for measurement of severity and comorbidity. *J. Clin. Epidemiol.* 1993; 46: 379-393

**Parkerson G R Jr**, Bridges-Webb C, Gervas J, Hofmans-Okkes I, Lamberts H, Froom J, Fischer G, Meyoom-de Jong B, Klinkman M, and Maeseneer J. Classification of severity of health problems in family/general practice: an international field trial. *Fam. Pract.* 1996; 13: 303-309

**Parkerson G R Jr**, Broadhead W E, and Tse C-K J. The Duke Health Profile, a 17-item measure of health and dysfunction. *Med. Care* 1990; 1056 – 1072

**Parsonnet J**, Hansen S, Rodriguez L, et al: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330:1267-1271

**Penston JG**, Mistry KR. Eradication of *Helicobacter pylori* in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:139-145.

**Perez-Perez GI**, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004;9(Suppl 1):1-6.

**Pronai L**, Schandl L, Orosz Z, Magyar P, Tulassay Z. Lower prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease but not with chronic obstructive pulmonary disease – antibiotic use in the history does not play a significant role. *Helicobacter* 2004;9:278-83.

**Quartero AO**, Numans, De Melker, de Wit . One year prognosis of primary care dyspepsia: predictive value of symptom pattern. *eur j gastroenterol. Hepatol.* 2001

**Rautelin H, Kosunen TU.** Helicobacter pylori infection in Finland. *Ann Med* 2004;36:82-8.

**Rehnberg-Laiho L, Salomaa A, Rautelin H, Koskela P, Sarna S, Kosunen TU.** Accelerated decline in Helicobacter pylori seroprevalence rate during the screen and treat project in Vammala, Finland, as demonstrated in 29- to 45-year-old pregnant women. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2004;112:34-8.

**Rejchrt S., Kopáčková M., Koupil I., Voříšek V., Beránek M., Seifert B., Pozler O., Živný P., Douša T., Kolesárová M., Pintér M., Palička V., Bureš J.** and the European Society for Primary Care Gastroenterology. Delta values of the <sup>13</sup>C-urea breath test in Helicobacter pylori positive persons with and without dyspepsia. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(3): 105-110.

**Resuli B, Prifti S, Guma S, Stone M.** Prevalence of Helicobacter pylori infection in an Albanian population. *Postgrad Med J* 1999;75:318.

**Roberts AP, Child SM, Rubin GR, de Wit NJ.** Tests for *Helicobacter* infection; a critical appraisal from primary care. *Fam Pract* 2000; 17(Suppl2):S12-S20.

**Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J, van Uffelen C, Meuwissen SG, van Kamp GJ, Vandenbroucke-Grauls CM.** Helicobacter pylori and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rate in childhood. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1480-2.

**Rosenbacher D, Schultze V, Jahnig P, Scharschmidt B, Brenner H.** Evidence of a rapid decrease in prevalence of Helicobacter pylori infection in children of a high risk group living in Germany. *Eur J Pediatr* 2004;163:339-40.

**Roth, S. H.** Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Arch. Int. Med.*, 1986, roč. 146, s. 1075-1076.

**Ronkainen J.A. et al.,** The Kalixanda study, *Gastroenterology* 2002; 122 : Suppl : A-213

**Rubin G, Meiniche-Schmidt V, Roberts AP, Childs S, de Wit N,** The management of *Helicobacter pylori* infection primary care. Guidelines from the ESPCG, *European Journal of General Practice*, Vol 5, September 1999

**Rubin G, Meiniche-Schmidt V, Roberts AP, de Wit NJ.** The use of consensus to develop guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in primary care. *Fam Pract* 2000; 17 (Suppl 2): S21-S26.

**Sedláčková M, Malaty H, Volf V, Frühauf P, Marx D, Souček A, Graham DY.** Helicobacter pylori infection in the group of symptomatic and asymptomatic children and adolescents in the Czech Republic (in Czech). Infekce Helicobacter pylori u souboru symptomatických a asymptomatických dětí a dospívajících v České republice. *Čas Lék čes* 2003; 142: 102 – 105.

**Seifert B, Bureš J,** Diagnostika a léčba infekce Helicobacter pylori, Komentář k závěrům druhé konference expertů v Maastrichtu : Maastricht 2-2000 Consensus Report, *Praktický lékař* 83, 2003; č.2, 72-75

**Seifert B,** Dyspepsie horního typu ve všeobecné praxi. Standard léčebného plánu. V Bourek A, Seifert B, Suchý J. Programy kvality ve zdravotnictví, Provoz zdravotnických zařízení, Praktická příručka pro soukromou lékařskou praxi a zdravotnická zařízení, Verlag Dashofer, 2000

**Seifert B, Beneš V, Struk P,** Dyspepsie v primární péči. Závěrečná zpráva projektu. Rozvoj integrované primární zdravotní péče. 2000;PHARE CZ 9703-01-02-06-010042

**Seifert B.:**Refluxní choroba jícnu a projekt METRO, *JAMA*2004; ročník 12, 12:850-852

**Seifert, B., Dítě P., Vojtišková, J.**

Jak hodnotí gastroenterologové postupy praktických lékařů v České republice – příspěvek k mezioborové spolupráci, *Časopis lékařů českých* 144, 2005, č. 6, str. 424 – 428

**Serrano et al:** Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases, *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1945-1953

**Silverstein et al:** Misoprostol Reduces Serious Gastrointestinal Complications in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial., *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-249

**Singh, Ramey:** NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective--1997. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. J. Rheumatol* 1998; 51(suppl.):8-16

**Sipponen P.** Helicobacter pylori: a cohort phenomenon. *Amer J Surg Pathol* 1995;19,Suppl 1:S30-6.

**Smith A.** In search of consensus. *Br MedJ* 1991; 302:800.

**Sýkora J, Varvařovská J, Kuntschnerová J, et al.** Symptomatology and specific characteristics of chronic gastritis caused by Helicobacter pylori infection in children in the Czech population – epidemiologic, clinical, endoscopic and histomorphologic study (in Czech). *Čas Lék čes* 2002;141:615-21.

**Talley NJ:** Helicobacter pylori and non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;220:19-22

**Talley NJ:** A Critique of therapeutic trials in Helicobacter pylori positive functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1994;106:1174-1183

**Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ<sup>3rd</sup>.** Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology.* 1992;102(4 Pt 1): 1259-68

**Talley NJ, Stranghellini V, Heading RC et al** Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999, 45(Suppl 2): 1137-1142

**Talley, N.J. Hunt, R.H.** What role does Helicobacter pylori play in dyspepsia and non-ulcer dyspepsia? Arguments for and against H.pylori being associated with dyspeptic symptoms. *Gastroenterology* 1997, 113: S67-S77

**Ticak M, Katicic M, Prskalo M, et al.** Does Helicobacter pylori infection differ in prevalence between the haematologic patients and healthy population? *Gut* 2001;49(Suppl 2):A38.

**Tramer et al:** Quantitative estimation of rare adverse effects which follow a biological progression - a new model applied to chronic NSAID use., *Pain* 2000; 85: 169-182

**Tytgat G.,** Treatment of Helicobacter pylori Infection : Management of Patients with Ulcer Disease by General Practitioners and Gastroenterologists. *Gut* 1998; 43 (suppl): S24-26.

**Tytgat, Hungin, Malfertheiner :** Decision-making in dyspepsia: controversies in primary and secondary care. *Eur J Gastroenterol and Hepatol*, 1999

**Valle J, Kekki M, Sipponen P et al:** Long-term course consequences of Helicobacter pylori gastritis. Results of 32-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:546-550.

**Whita Vyse AJ, Gay NJ, Hesketh LM, et al.** The burden of Helicobacter pylori infection in England and Wales. *Epidemiol Infect* 2002;128:411-7.

**Vorobjova T, Grunberg H, Oona M, et al.** Seropositivity to Helicobacter pylori and CagA protein in schoolchildren of different ages living in urban and rural areas in southern Estonia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:97-101.

**Vorobjova T, Vassiljev V, Kisand K, Wadström T, Uibo R.** The evidence of Helicobacter pylori antibodies in normal adult population sample in south Estonia. *Ir J Med Sci* 1992;161(Suppl 10):59.

**Whiker, M. J., Brun, J., Carelli, F.** Controversy and Consensus in The Management of Upper Gastrointestinal Diseases in Primary Care. *I. J. C. P.,* 1997, 51, č. 4, s. 239-243.

**Wensing M, vd Weijden T, Grol R.** Implementing guidelines and innovations in general practice; which interventions are effective? *Br J Gen Pract* 1998; 48: 991-997.

de Wit N.J., Mendive J., Seifert B., Cardin F., Rubin G. Guidelines on the management of H.pylori in primary care : development of an implementation strategy. *Family Practice* 2000,17:S27-S32

Wood M, Lamberts H, Meijer J S, and Hofmans-Okkes I M. The conversion between ICPC and ICD-10: requirements for a family of classification systems in International Classification of Primary Care in the European Community: with Multi-Language Layer. Oxford, Oxford University Press, 1993: 18-24

Woolf SH, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines, potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BrMedJ* 1999; 318:527-530.

Yamaoka Y, Kwon DH, Graham, DY: A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:7533-7358

Yeomans, N. D., Tulassay, Z., Juhász, L., et al. A comparison of omeprazol with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, s. 719-726.

Zavoral M., Závada F., Fric P. Český národní program sekundární prevence kolorektálního karcinomu. *Čes a Slov. Gastroent a Hepatol* 2005; 59(1)

Zavoral, M.: Kolorektální karcinom, screening, diagnostika, léčba. Doporučené diagnostické a léčebné postupy pro praktické lékaře, ČLS JEP, CD2003, [www.cls.cz](http://www.cls.cz)

Zelenková J, Součková A, Souček A, Vejvalka J. Seroprevalence of Helicobacter pylori in a Prague population (in Czech). Seroprevalence Helicobacter pylori u pražské populace *Čes Slov Gastroent* 1998; 52: 51 – 56.

#### **Sdělení bez uvedení hlavních autorů:**

European Helicobacter Pylori Study Group. Current concepts in the management of *H.pylori* infection. The Maastricht Consensus report. *Gut* 1997; 41: 8-13.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Helicobacter Pylori Eradication Therapy in Dyspeptic Disease*. Clinical Guideline Document, 1996.

British Society of Gastroenterology. *Dyspepsia Guidelines*. 1996.

StataCorp. Stata Reference Manual. Release 7.0. College Station, Texas: Stata Press, 2001.

Population Stock and Flows in the Czech Republic 2001. Prague: Czech Statistical Office, 2003.

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori, vol.61. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 1994

An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet* 1993; 341:1359-1362

International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10th revision) Geneva, World Health Organization, 1992

International Classification of Health Problems in Primary Care (ICHPPC). Chicago, World Organization National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners (Family Physicians (WONCA) / American Hospital Association (AHA), 1975

ICHPPC-2 (International Classification of Health Problems in Primary Care). Oxford, Oxford University Press, 1979

ICHPPC-2-Defined: International Classification of Health Problems in Primary Care, 3rd edition, Oxford, Oxford University Press, 1983

WONCA Classification Committee. Functional status in primary care. New York, Springer, 1990

EUGW Madrid 2003, Sborník abstrakt

American Gastroenterological Association, Medical Position Statement. Evaluation of dyspepsia. Gastroenterology 1998, 114: 578-581

Rome II. A Multinational Consensus Document on Functional Gastrointestinal Disorders. Gut, 1999, 45, S. II.

Working Party of the European Helicobacter pylori Study Group. Statistical annex: statistical aspects of clinical trials in Helicobacter pylori infection. Gut 1997;41(Suppl 2):S19-23.

Working Party of the European Helicobacter pylori Study Group. Technical annex: tests used to assess Helicobacter pylori infection. Gut 1997;41(Suppl 2):S10-8.

## 8. SEZNAM PRACÍ AUTORA

**Seifert, B., Beneš, V.,** Projekt vzdělávání a zvyšování kvality ve všeobecném lékařství 17. výroč. konf. "Nové přístupy ve všeobecném lékařství". Praha, 20.-22.11.1998. Abstrakta. , 1998 , s. 32-33

**Seifert, B.** Helicobacter pylori - přístup ve všeobecné praxi 17. výroč. konf. "Nové přístupy ve všeobecném lékařství". Praha, 20.-22.11.1998. Abstrakta. , 1998 , s. 24

**Seifert, B.** Dyspepsii horního typu provází i bolest v epigastriu Zdrav. Nov. ČR , Roč. 48 , č. 19 , 1999 , 0044-1996

**Seifert, B., Struk, P.** Czech initiatives and perspectives in primary health care Annual Meeting of EUPHA, Prague, 9.-11.12.1999. , 1999 , s. 153

**Seifert, B., Herber. O.** Obor všeobecné lékařství na odstřel? Zdrav. Nov. ČR , Roč. 49 , č. 40 , 2000 , s. 5 , 0044-1996

**Seifert, B.** Symptomy kolorektálního karcinomu bývají nenápadné. Zdrav. Nov. ČR , Roč. 49 , č. 32 , 2000 , 0044-1996

**Seifert, B.** Praktik a časná diagnostika kolorektálního karcinomu Zdrav. Nov. ČR , Roč. 49 , č. 25 , 2000 , s. 4-5 , 0044-1996

Niek J de Wit, Juan Mendive<sup>a</sup>, **Bohumil Seifert<sup>b</sup>**, Fabrizio Cardin<sup>c</sup> and Greg Rubin<sup>d</sup>  
Guidelines on the management of H.pylori in primary care : development of an implementation strategy.  
Family Practice 2000,17:S27-S32

**Seifert B.** Infekce Helicobacter pylori v primární péči, doporučený postup. [www.cls.cz](http://www.cls.cz)

Malferteiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G, Asaka M, Bazzoli F, Birkner B, Bureš J, Burette A, Bytzer P, Castro L, Culhane A, de Boer W, De Korwin J, De Koster E, de Wit N, Deltenre M, Dent J, Di Mario F, Dragosics B, Farkkilä M, Forman D, Freston J, Gasbarrini G, Goh K, Graham D, Hameeteman W, Hawkey C, Hirschl A, Hunt R, Jaup B, Kimura K, Kist M, Klotz P, Koletzko S, Kuipers E, Labenz J, Ladas S, Lam SK, Lauritsen K, Lerang F, Lionis C, Loft D, Louw J, McColl K, Mendonca-Santos J, Michetti P, Misiewicz J, Mössner J, Niv Y, Nowak A, Parajés-García J, Pilotto A, Pounder R, Quina M, Rác I, Rauws E, Rodrigo Saez L, Rokkas T, Segal I, **Seifert B**, Sipponen P, Sjölundh C, Solcia E, Stockbrügger R, Sung J, Surrenti C, Tulassay Z, Unge P, Vaira D, Vakil N, Veldhuyzen van Zanten S, Wadström T. Current concepts in the management of Helicobacter infection- The Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167 - 180.

**Seifert, B.** Inhibitory protonové pumpy - přínos pro všeobecnou praxi 1. kongres ZDN a Spol. všeobecného lék. ČLS JEP, Praha, 22.9.2001. Přednášky. Zdrav. Nov. ČR , Roč. 50 , č. 44 , 2001 , 0044-1996

**Seifert, B.** Praktický lékař je klíčovou postavou v depistáži kolorektálního karcinomu Rozhovor. Zdrav. Nov. ČR , Roč. 50 , č. 41 , 2001 , s. 20 , 0044-1996

**Seifert, B.** Inhibitory protonové pumpy - přínos pro všeobecnou praxi 1. kongres Zdravotnických novin a Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP. Praha, Nemocnice Na Homolce, 22.9.2001. Abstrakt. Zdrav. Nov. ČR , Roč. 50 , č. 38 , 2001 , 0044-1996 Příl. Lék. Listy , s. 31

Herber, O., **Seifert, B.** Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP k diskusi o depistáži kolorektálního karcinomu Čes. slov. Gastroent. a Hepatol. , Roč. 55 , č. 4 , 2001 , s. 159-160, 1213-323X

**Seifert, B.** Doporučené diagnostické a léčebné postupy pro praktické lékaře Prakt. Lék. , Roč. 81 , č. 2 , 2001 , s. 113-115 , 0032-6739

Galský, J., Hep, A., Karen I., Lukáš, K., Marešová, V., **Seifert, B.** Akutní průjem u dospělých (doporučený postup) Čas. Lék. čes. , Roč. 141 , č. 16 , 2002 , s. 523-527 , 0008-7335

Bureš, J., **Seifert, B.** Diagnostika a léčba infekce Helicobacter pylori. Co nového přinesly závěry druhé konference expertů v Maastrichtu - Maastricht 2-2000 Consensus Report? Vaals, 21.-22.9.2000. Čes. slov. Gastroent. a Hepatol. , Roč. 56 , č. 4 , 2002 , s. 127-129 , 1213-323X

**Seifert B.** Dyspepsie horního typu ve všeobecné praxi. Standard léčebného plánu. V: Bourek A, Seifert B, Suchý J. Programy kvality ve zdravotnictví, Provoz zdravotnických zařízení, Praktická příručka pro soukromou lékařskou praxi a zdravotnická zařízení, Verlag Dashofer, 2000 + aktualizace

Herber, O., **Seifert, B.**, Projekt včasného záchytu a prevence rakoviny tlustého střeva a konečníku Update , Roč. 2 , č. 12 , 2001 , s. 8 , 1213-4856

**Seifert, B.** Výzkum ve všeobecné praxi Abstrakt. Respirační onemocnění. 18. konference Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP. Hradec Králové, 23.-24.10.1999. , 1999 , s. 30 --

**Seifert, B.** Metodika kvality ve všeobecném lékařství Zdrav. Pojiš. rev. Lék. , Roč. 5 , č. 3/4 , 2002 , s. 61-63 , 1212-2904

**Seifert, B.** Mezinárodní doporučení pro PL v gastroenterologii 2. kongres ZDN a SVL ČLS JEP. Přednášky. Zdrav. Nov. ČR , Roč. 51 , č. 44 , 2002 , 0044-1996 Příl. Lék. Listy , s. X-XII kuléru

**Seifert, B.** Gastroenterologie: mezinárodní doporučení pro praktické lékaře 2. kongres ZDN a Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP. Praha, 21.9.2002. Abstrakta. Zdrav. Nov. ČR , Roč. 51 , č. 38 , 2002 , 0044-1996 Příl. Lék. Listy , s. 32-33

**Seifert, B.** Nové možnosti praktických lékařů v gastroenterologii Bull. Sdruž. prakt. Lék. ČR, Roč. 12 , č. 5 , 2002 , s. 26-31 , 1212-6152

**Seifert, B.** Kontraverzní témata infekce Helicobacter pylori - Maastricht 2-2000 původní článek ve vědeckém / odborném časopise Lékařské zprávy, 2003, 48, Suppl. str. 67-69

**Seifert, B.** Národní program boje proti kolorektálnímu karcinomu. Depistáž z pohledu praktického lékaře původní článek ve vědeckém / odborném časopise Lékařské zprávy, 2003, 48, Suppl. str. 63-65

**Seifert, B.** Projekt METRO - Doporučené postupy pro praktické lékaře v praxi původní článek ve vědeckém / odborném časopise Practicus 2003, roč. 3, č. 1, str. 26-28

Beneš, V., **Seifert, B.**, Struk, P. Lékařský slovník Výkladový slovní pro lékaře v praxi (česko-anglický/anglicko-český) Verlag Dashofer 2003, 368 stran

Lukáš, K. a kol., spoluautor **Seifert B.** , Diferenciální diagnostika symptomatologie nemocí trávicího traktu, monografie, Triton 2003, 1. vyd., 292 stran

**Seifert, B.** Depistáž kolorektálního karcinomu - naplňuje naše očekávání? původní článek ve vědeckém / odborném časopise Sanquis 2003, č. 30, str. 24-27

**Seifert, B.** Všeobecné lékařství jako akademický obor, Čas. Lék. čes. , Roč. 142 , č. 11 , 2003, s. 691-693 , 0008-7335

#### **Seifert, B.**

Zvýšené kompetence praktického lékaře v gastroenterologii Prakt. Lék. , Roč. 83 , č. 5 , 2003, s. 263-264 , 0032-6739

**Seifert, B.** Diagnostika a léčba infekce Helicobacter pylori Komentář k závěrům druhé konference expertů v Maastrichtu: Maastricht 2-2000 Consensus Report. Vaals u Maastrichtu 21.-22.9.2000. Prakt. Lék. , Roč. 83 , č. 2 , 2003 , s. 72-75 , 0032-6739

**Seifert, B.** abstrakt - Mezioborová spolupráce v gastroenterologii str. 47-48 VIII. Hradecké gastroenterologické dny

Hungin, P., **Seifert, B.** editoriál - Poor communication between clinicians – poor care for patients! (IMPACT) Digestive and Liver Disease, Volume 36, Issue 5, Pages 309-310 (May 2004)

**Seifert, B.**, Herber, O., Červený, R. abstrakt - The role of General practitioners in colorectal cancer screening in the Czech Republic Book of Abstracts Dutch College of General Practitioners, Pages 117, 2004 Wonca Europe Conference, Amsterdam 1 – 4. 6. 2004

**Seifert, B.**, Herber, O. The role of General practitioners in colorectal cancer screening v: O’Riordan M., Seuntjens L, Grol R., Improving patient care in primary care in Europe, EQUIP 2004, ISBN 90-5793-175-3, str. 44-49

**Seifert, B.** Editoriál - Doporučené diagnostické a léčebné postupy pro praktické lékaře Practicus, 2004, 3, č. 5, str. 115

**Seifert, B.** Infekce Helicobacter pylori a onemocnění žaludku a jícnu Practicus, 2004, 3, č. 5, str. 123-127

**Seifert, B.** Komentář k článku Non – compliance – Some Myths, Some Facts – (Kardas P., oddělení rodinného lékařství Lékařské Univerzity v Lodži v Polsku) ISSN 0008-7335 Časopis lékařů českých, 2004, 143, č. 8, str. 560

Lukáš, K., Hep. A., Charvátová, E., Dítě, P., Jirásek, V., Buruš, J., **Seifert, B.**, Vojtíšková, J., Koudelka T., Doporučené postupy – Dyspepsie horního typu Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie, 2004, 58, č. 4, str. 145-147

Dítě, P., **Seifert, B.**, Lukáš, K., Bureš, J., Hep. A., Jirásek, V., Charvátová, E., Vojtíšková, J., Koudelka, T., Prevence a léčba gastropatie z nesteroidních antirevmatik (antiflogistik) Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie, 2004, 58, č. 4, str. 148-150

Jirásek V., Vojtíšková J., Dítě P., Lukáš K., Bureš J., Hep. A., **Seifert B.**, Charvátová E., Koudelka T., Doporučené postupy – Peptický vřed. Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie, 2004, 58, č. 5, str. 194 – 196

Bureš J., Koudelka T., Dítě P., Lukáš K., Hep. A., Jirásek V., **Seifert B.**, Charvátová E., Vojtíšková J., Refluxní choroba jícnu Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie, 2004, 58, č. 5, str. 197- 201

**Seifert, B.**, Mezioborová spolupráce v gastroenterologii Lékařské zprávy LF UK Hradec Králové 2004, 49, Supplementum, str. 51 – 52, ISSN 0457 – 4206

**Seifert, B.** Refluxní choroba jícnu a projekt METRO, JAMA, 2004, ročník 12, č. 12, str. 850 - 852

Struk, P., **Seifert, B.**, Beneš, V., Jindrák, V., Šteflová, A., Hodnocení primární péče – 1. část – přehled projektu a metodika Zdravotnictví v České Republice, VII, č. 4, str. 144 – 152

**Bohumil Seifert** a kolektiv, Primární péče, praktické lékařství Výukový text pro studenty magisterského studia lékařství, Karolinum, Praha, 2004, 156 stránek

Rejchrt, S., Kopáčová M., Koupil I., Voříšek, V., Beránek, M., **Seifert, B.**, Pozler, O., Živný, P., Douda, T., Kolesárová, M., Pintér, M., Palička, V., Bureš, J., Delta values of the C-urea breath test in Helicobacter pylori positive persons with and without dyspepsia Folia, 2, 2004, č. 3, str. 105 - 110

Bureš J a Pracovní skupina pro studium *Helicobacter pylori* při ČGS ČLS JEP (**Seifert B**) : Infekce *Helicobacter pylori*. Doporučený postup České gastroenterologické společnosti ČLS JEP pro dospělé. Čes a slov. Gastroent a Hepatol., 2004; roč.58, č.4, s 151-155

**Seifert, B.**, Příspěvek k diskuzi o praktickém lékařství a lékařských fakultách, Časopis lékařů českých, 144, 2005, č. 1, str. 65

**Seifert, B.** Gastropatie z nesteroidních antiflogistik z pohledu praktického lékaře, IX. Hradecké gastroenterologické dny, 18. – 19. března 2005, Hradec Králové, abstrakta přednášek



**Seifert, B.,** Struk, P., Černý, V., Hennawi, V., Kubů, P., Štefllová, A., Lanková, J., Mucha, C., Vojtíšková, J., Zeman, P., Informovaná sebezpečie jako nástroj podpory procesu standardizace ve zdravotnictví, Praktický lékař, 85, 2005, č. 3, str. 174 – 176

**Seifert, B.,** Umíme diagnostikovat refluxní chorobu jícnu? Practicus, 4, 2005, č. 3, str. 125 – 127

Struk, P., **Seifert, B.,** Beneš, V., Jindrák, V., Tauš, M., Hodnocení primární péče. 2. část – přehled výsledků, Zdravotnictví v České republice, 2005, č. 1, str. 4 - 13

Honzák R, **Seifert B.** Diagnostika funkčních obtíží trávicího systému, Praktický lékař, 2005; 85, 4, p.223-227

**Seifert, B.,** Riziko a prevence gastropatii z nesteroidních antiflogistik a kyseliny acetylsalicylové, Interní medicína 37, 2005, č. 4, str. 170 - 173

**Seifert, B.,** Dítě P., Vojtíšková, J. Jak hodnotí gastroenterologové postupy praktických lékařů v České republice – příspěvek k mezioborové spolupráci, Časopis lékařů českých 144, 2005, č. 6, str. 424 – 428

**Seifert, B.** The Importance of successful GP involvement in the FOBT CRC screening model in Czech Republic, Abstract book. Gastroenterology and hepatology update across the continents Riga, Latvia Srpen 11. – 13. 2005, 22 - 24

**Seifert, B.** Míra proveditelnosti testu na okultní krvácení ve stolici v rámci populačního screeningu, Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2005; 59 (3), 105 - 107

## 10. CURRICULUM VITAE

### **MUDr. Bohumil Seifert**

Narozen 1. 3. 1955, v Praze

Ukončil studia na Fakultě dětského lékařství UK v Praze v roce 1981. Nemocniční praxi získal na dětském oddělení nemocnice v Nymburce a v letech 1983 – 1985 na klinikách FN Bulovka v Praze. Od roku 1985 působí jako praktický lékař v Praze 8 Karlině. Má dvě atestace v oboru všeobecné lékařství.

Od roku 1993 do roku 2003 byl odborným asistentem Katedry všeobecného lékařství Institutu pro postgraduální vzdělávání ve zdravotnictví. Od roku 1997 byl externím učitelem 2. lékařské fakulty a od 1.10.2003 je pověřen vedením Ústavu všeobecného lékařství 1. lékařské fakulty UK.

Publikoval řadu článků na téma hodnocení a zajišťování kvality v ambulanci péči a tvorby doporučených postupů v časopisech pro praktické lékaře, přednesl sdělení na kongresech doma i v zahraničí a podílel se a podílí na řízení projektů PHARE a WHO, projektech České lékařské Společnosti JEP a 1.lékařské fakulty UK v Praze. Je hlavním autorem učebních textů Praktické lékařství. Primární péče. V současném volebním období působí ve funkci vědeckého sekretáře Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP a podílí se na řízení Centra doporučených postupů SVL ČLS JEP. Je členem Evropské pracovní skupiny pro zajišťování kvality v primární péči (EQUIP) a spoluautorem mezinárodního dokumentu WONCA: Continuing Professional Development in Primary Health Care. Je předsedou akreditačních komisí MZ ČR pro obor všeobecné praktické lékařství a rodinné lékařství.

Je sekretářem výboru Evropské společnosti pro gastroenterologii v primární péči (ESPCG) a zastupuje společnost v General Assembly UEGF (Evropská gastroenterologická federace). Spolupracoval na tvorbě mezinárodních doporučení pro praktické lékaře a účastnil se významných mezinárodních konsensuálních setkání, na téma infekce Helicobacter pylori (Maastricht I,II), funkčních poruch trávicího traktu a problematiky nesteroidních antiflogistik. Podílel se na vedení projektů v ČR (Screening kolorektálního karcinomu, Prevalence infekce Helicobacter pylori v ČR, Aktualizované doporučené postupy pro praktické lékaře v gastroenterologii, METRO, Šetření názorů gastroenterologů na praktické lékaře) i v zahraničí (Dyspepsia Management in General Practice, IBS Management Project, European Survey on Management of GI Disorders in GP). Na tato témata také přednáší a publikuje doma i v zahraničí. Je členem Komise MZ ČR pro screening kolorektálního karcinomu.

Je členem redakčních rad periodik: Farmakoterapeutické informace, Folia Gastroenterologica and Hepatologica, Medicína po promoci a recenzentem Family Practice.