

Uspešnost zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2008

Cumulative *Helicobacter pylori* eradication rates in Slovenia in the year 2008

Bojan Tepeš, Zvezdana Ojsteršek

Abakus medico d.o.o.
Diagnostični center
Rogaška, Prvomajska
cesta 29A, 3250 Rogaška
Slatina

Korespondenca/

Correspondence:

Bojan Tepeš, *Abakus medico d.o.o.*
Diagnostični center
Rogaška, Prvomajska
cesta 29A, 3250 Rogaška
Slatina

Ključne besede:

Helicobacter pylori,
antimikrobno zdravljenje,
uspeh zdravljenja, urea
dihalni test, presečna
študija

Key words:

Helicobacter pylori,
antimicrobial therapy,
eradication rate, urea
breath test, cross-
sectional study

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;
79: 19–24

Prispelo: 5. maj 2009,
Sprejeto: 29. nov. 2009

Izvleček

Izhodišča: Namen raziskave je ugotoviti uspešnost zdravljenja okužb z bakterijo *Helicobacter pylori* po različnih shemah protimikrobne zdravljenja v Sloveniji v letu 2008.

Metode: Raziskava je zasnovana kot presečna študija in vključuje 500 bolnikov, ki so v AM DC Rogaška v obdobju od januarja do septembra 2008 opravili urea dihalni test kot diagnostični postopek za ugotavljanje uspešnosti zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*. Ugotavljali smo uspešnost prvega, drugega in tretjega zdravljenja različnih standardnih protimikrobnih shem (OMK, 7 dni – omeprazol, metronidazol, klaritromicin; OAK, 7 dni – omeprazol, amoksisicilin, klaritromicin, BMTO 14 dni – koloidni bismut subcitrat, metronidazol, oksitetraciklin, omeprazol, OA, 14 dni – omeprazol, amoksisicilin).

Rezultati: V skupini bolnikov, zdravljenih z začetno shemo OMK, je bilo 308 bolnikov, uspeh zdravljenja je bil 78,6 % (95 % IZ 76,3 %–80,9 %). V skupini zdravljenih z začetno shemo OAK je bilo 80 bolnikov, uspeh zdravljenja pa 80 % (95 % IZ 75,6 %–84,4 %).

Bolniki, ki so bili neuspešno zdravljeni bodisi z OMK ali z OAK, so v drugem krogu zdravljenja shemo zamenjali. Pri 23 bolnikih je bilo uvedeno tretje zdravljenje z BMTO z uspešnostjo 82,6 %, pri 14 bolnikov pa OA s 64,3-odstotno uspešnostjo. Od 388 bolnikov, ki so začeli zdravljenje okužbe, nismo uspeli ozdraviti 9 bolnikov (2,3 %).

Zaključek: Uspešnost zdravljenja okužb z bakterijo *Helicobacter pylori* v Sloveniji se z leti nekoliko znižuje, vendar je skupna uspešnost zdravljenja s 97,7 % še vedno zelo dober rezultat, ki je primerljiv z drugimi v Evropi.

Abstract

Background: The aim of the study was to examine cumulative *Helicobacter pylori* eradication rates in Slovenia in the year 2008 that can be achieved in clinical practice by classic first and second regimens suggested by Maastricht recommendations and third line empirical regimens.

Methods: We performed cross sectional study that included 500 consecutive patients, who underwent urea breath test after *Helicobacter pylori* eradication regimens in AM DC Rogaška in the period from January to September 2008. We analysed eradication rates after OMC regimen, 7 days (omeprazole, metronidazole, clarithromycin), OAC regimen, 7 days (omeprazole, amoxicillin, clarithromycin), BMTO regimen, 14 days (colloid bismuth subcitrate, metronidazole, oxytetracycline, omeprazole) and OA regimen, 14 days (omeprazole, amoxicillin).

Results: Total 308 patients received OMC regimen with eradication rate 78.6 % (95 % CI 76.3%–80.9%). Total 80 patients received OAC regimen with eradication rate 80 % (95 % CI 75.6%–84.4 %). After failure of the first regimen, they received the opposite first-line regimen. In the case of eradication failure, 23 patients received BMTO regimen as a third-line therapy with eradication rate 82.6 % and 14 patients received OA regimen with eradication rate 64.3 %. Nine of 388 patients who started *Helicobacter pylori* eradication treatment in our study remained positive after they received all the available therapeutic regimens (2,3 %).

Conclusions. Cumulative *Helicobacter pylori* eradication rate in Slovenia in the year 2008 is still very high–97.7 %. These results are comparable with the results in other European countries.

Uvod

Indikacije za zdravljenje in načini zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) so določeni v mednarodnih in domačih smernicah. V Sloveniji zdravimo okužbe z bakterijo *H. pylori* pri vseh okuženih bolnikih z razjedo želodca in dvanajstnika, pri bolnikih s kroničnim gastritisom z intestinalno metaplazijo in/ali atrofijo, pri bolnikih z gastroezofagealno refluksno boleznijo pred začetkom kroničnega zdravljenja z zaviralci protonske črpalke in dolgotrajnega zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali salicilati. Poleg tega zdravimo okužbo pri bolnikih z dispepsijo po zaključeni diagnostični obravnavi pri gastroenterologu pri bolnikih z limfomom MALT, ki je omejen na steno želodca in nima zasevkov v bezgavkah ter pri sorodnikih v prvem kolektoru bolnika z rakom želodca.¹⁻³ Uspeh zdravljenja okužbe s *H. pylori* se z leti zmanjšuje in je pri 7-dnevnem zdravljenju v ZDA med 57 % in 73 %.⁴ Razlogi za zniževanje uspešnosti zdravljenja so predvsem pojav odpornosti bakterije *H. pylori* na antibiotike in slabo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju. Uspeh zdravljenja je zato potrebno spremljati z neinvazivnimi diagnostičnimi metodami (urea dihalni test, določanje antigenov *H. pylori* v

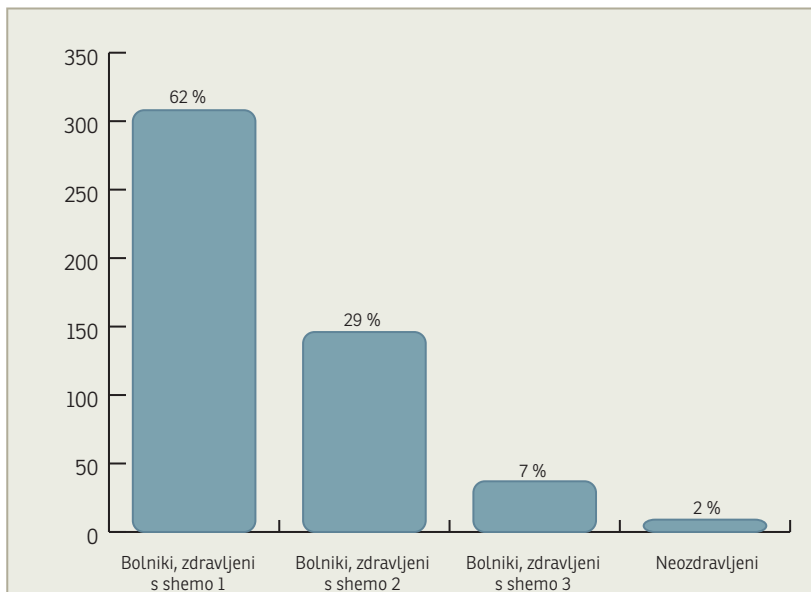
blatu) mesec ali več po končanem zdravljenju z antibiotiki. Sheme zdravljenja, ki se priporočajo v primeru neuspešnega začetnega zdravljenja, so navedene v domačih in mednarodnih priporočilih. Najustreznejša shema druge izbire je 10- do 14-dnevna štiritirna shema: koloidni bizmut subcitrat, oksitetra-ciklin, metronidazol in zaviralec protonske črpalke (ZPČ). Če ta zdravila niso na razpolago, pa se svetuje ob ZPČ in amoksicilinu (nanj skoraj ni odpornosti) še levofloksacin ali rifamicin ali rifabutin.^{1-3, 5}

V Sloveniji smo uspešnost priporočenih sedemdnevnih shem zdravljenja OMK (ZPČ, npr. omeprazol 2-kratni standardni odmerek, metronidazol 2-krat 400 mg, klaritromicin 2-krat 250 mg) in OAK (ZPČ 2-krat standardni odmerek, amoksicilin 2-krat 1000 mg in klaritromicin 2-krat 500 mg) nazadnje preverili pred 10 leti.⁶ V letih 1997 in 1998 je bila uspešnost zdravljenja s shemo OKM 82,6 % in v skupini, zdravljeni s shemo OAK, 82 %.

S sedanjost raziskavo smo želeli preveriti, ali se je uspešnost zdravljenja v zadnjih 10 letih zmanjšala. Želeli smo tudi ugotoviti končni uspeh zdravljenja okužbe z bakterijo *H. pylori* pri naših bolnikih z OMK in OAK ter končni uspeh zdravljenja po dodatnih

Tabela 1: Indikacije za zdravljenje okužbe z bakterijo *H. pylori* po skupinah. Na začetek rezultatov

		Prvo zdravljenje	Drugo zdravljenje	Tretje zdravljenje	Neozdravljeni
Razjeda želodca	moški	9	2	1	
	ženske	10	11	1	
Razjeda dvanajstnika	moški	6	4		
	ženske	5	7	1	1
Gastritis	moški	100	42	10	5
	ženske	174	76	22	3
Rak želodca v družini	moški	1		2	
	ženske		3		
Drugo	moški	1	1		
	ženske	2			
Skupaj		308	146	37	9



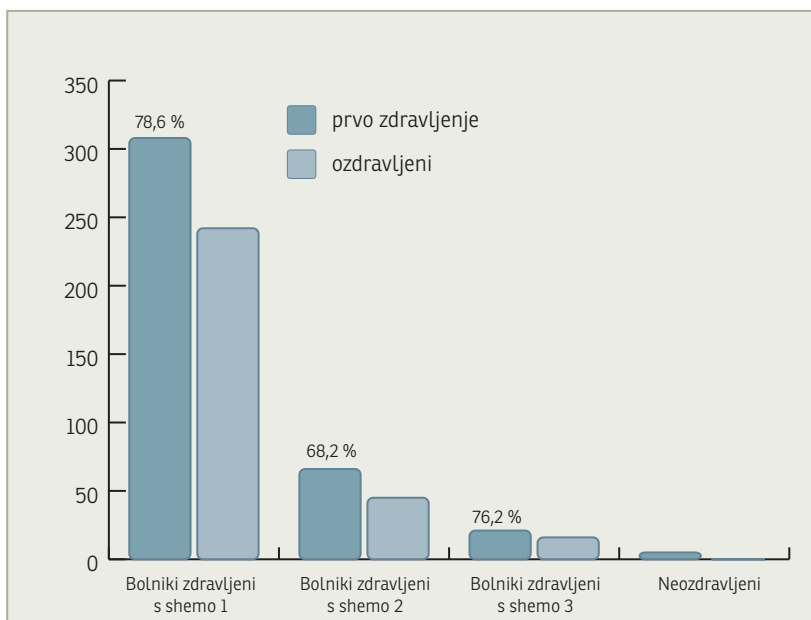
Slika 1: Prikaz števila bolnikov glede na način (shemo) zdravljenja.

zdravljenih v primeru neuspešnega zdravljenja z obema omenjenima shemama. Če bi ugotovili, da se je uspešnost zdravljenja bistveno poslabšala, bi bilo potrebno razmisliti tudi o spremembi smernic za zdravljenje okužb z bakterijo *H. pylori* v Sloveniji.

Bolniki in metode

Raziskava je presečna študija 500 bolnikov, ki so bili zdravljeni zaradi okužbe z bakterijo *H. pylori* v obdobju od januarja do septembra 2008. Uspešnost ozdravitve okužbe z bakterijo *H. pylori* smo spremljali z urea dihanim testom v AM DC Rogaška. Urea di-

Slika 2: Uspešnost zdravljenja bolnikov, ki so kot prvo zdravljenje prejeli shemo OMK.



halni test smo izvajali po klasični metodi s 75 mg 13 C uree (Infai GmbH, Koln, Germany). Vsaj en mesec pred izvedbo urea dihalnega testa (UDT) niso bolniki prejeli antibiotika, 14 dni pred testom pa tudi ne ZPČ ali H₂ blokatorja.

Pred izvedbo UDT so bolniki izpolnili anketni list z vprašanji, ki so zadevala opis dotedanega zdravljenja okužbe z bakterijo *H. pylori* in indikacije za zdravljenje. Pri tem smo upoštevali anamnestične podatke in izvide endoskopskih in histoloških preiskav.

Bolniki so bili najprej zdravljeni z eno od standardnih shem za prvo zdravljenje (OMK ali OAK). Bolniki, pri katerih prvo zdravljenje z OMK ni bilo uspešno, so prejeli drugo zdravljenje, v katerem sta bili shemi zamenjani. Tisti bolniki, pri katerih tudi po drugem zdravljenju ni prišlo do izkoreninjenja bakterije, so prejeli tretji krog zdravljenja (BMTO ali AO) in nekateri še četrto shemo zdravljenja.

Bolniki so k raziskavi pristopili prostovoljno. Zagotovljena jim je bila anonimnost in možnost zavrnitve sodelovanja v raziskavi. Pri izvedbi raziskave smo upoštevali vsa etična načela.

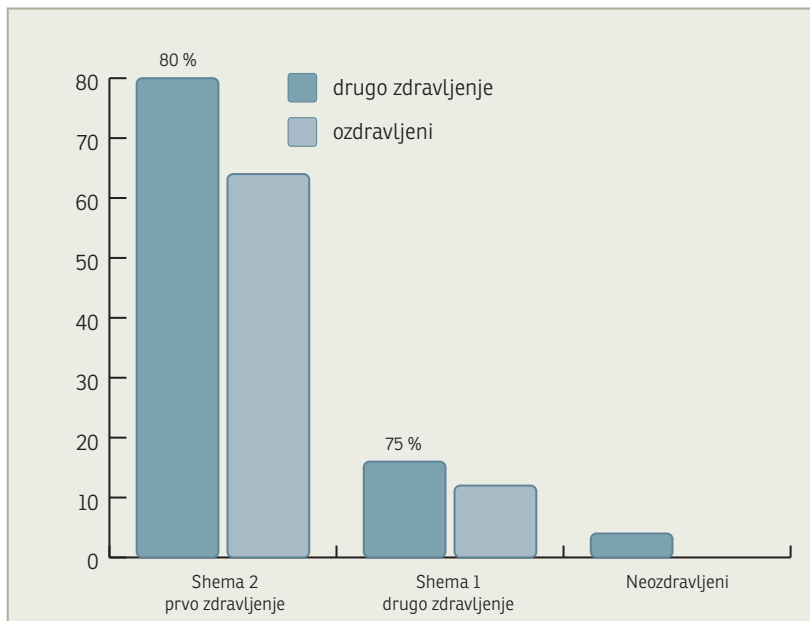
Uspeh zdravljenja okužbe z različnimi protimikrobnimi kombinacijami smo izračunali in ga izrazili z odstotkom uspešnosti zdravljenja in 95-odstotnim intervalom zaupanja.

Rezultati

500 bolnikov je privolilo v raziskavo in izpolnilo vprašalnike. Med bolniki je bilo 316 žensk in 184 moških povprečne starosti 49,1 let, starostni razpon pa je bil od 13 do 90 let. Glavna indikacija za zdravljenje je bila težja oblika gastritisa (erozivni, hemoragični, kronični z intestinalno metaplazijo in /ali atrofijsko), kar je prikazano v Tabeli 1.

Na Sliki 1 so prikazani podatki o številu bolnikov in načinih zdravljenja.

308 bolnikov je prejelo kot prvo zdravljenje shemo 1 – OMK. Pri 242 bolnikih (78,6%; 95-odstotni interval zaupanja od 76,3% do 80,9%) je bilo že prvo zdravljenje uspešno. Šestinsdeset bolnikov (21,4%) je po neuspešnem prvem zdravljenju prejelo kot drugo možnost zdravljenja shemo



Slika 3: Uspešnost zdravljenja bolnikov, ki so kot prvo zdravljenje prejeli shemo OAK.

2 – OAK in 45 bolnikov (68,2 %; 95-odstotni interval zaupanja od 62,5 % do 73,9 %) je bilo ozdravljenih. Preostalih 21 bolnikov je prejelo še shemo 3. reda BMTO ali AO. 16 bolnikov je bilo ozdravljenih, 5 bolnikov pa je tudi po tretjem poskusu zdravljenja ostalo HP-pozitivnih (Slika 2).

80 bolnikov je prejelo kot prvo zdravljenje shemo 2 – OAK. (Slika 3). Pri 64 bolnikih (80 %; 95-odstotni interval zaupanja od 75,6 % do 84,4 %) je bilo že prvo zdravljenje uspešno. 16 bolnikov je po neuspešnem prvem zdravljenju prejelo kot drugo možnost zdravljenja shemo 1 – OMK. 12 jih je bilo ozdravljenih, 4 bolniki pa so po dveh poskusih zdravljenja ostali HP-pozitivni.

25 bolnikov je bilo zdravljenih s shemo 3 (BMTO ali OA), 9 jih je prejelo po shemi 3 še shemo 4 (BMTO ali OA).

Na Sliki 1 je prikazan potek zdravljenja 308 bolnikov, ki so začeli zdravljenje s shemo 1 – OMK, 66 neozdravljenih je kot drugo možnost zdravljenja prejelo shemo 2 – OAK. Po drugem zdravljenju je ostalo 21 bolnikov HP-pozitivnih: ti so bili nato zdravljeni s shemo 3. reda – BMTO. 5 bolnikov je tudi po tem zdravljenju ostalo HP-pozitivnih.

Osemdeset bolnikov je kot prvo zdravljenje prejelo shemo 2 – OAK in kot drugo zdravljenje shemo 1 – OMK. Rezultati za to skupino bolnikov so prikazani na Sliki 3.

Bolniki, ki niso bili ozdravljeni z dvema poizkusoma zdravljenja, so prejeli tretjo

kombinacijo zdravil, ki so jo jemali 14 dni. Uporabili smo shemi 3. reda – BMTO ali OA.

V shemo BMTO je bilo od 500 anketiranih bolnikov vključenih 23 bolnikov, 19 (82,6 %) jih je bilo ozdravljenih. Shemo OA pa je prejelo 14 bolnikov, 9 bolnikov je bilo ozdravljenih

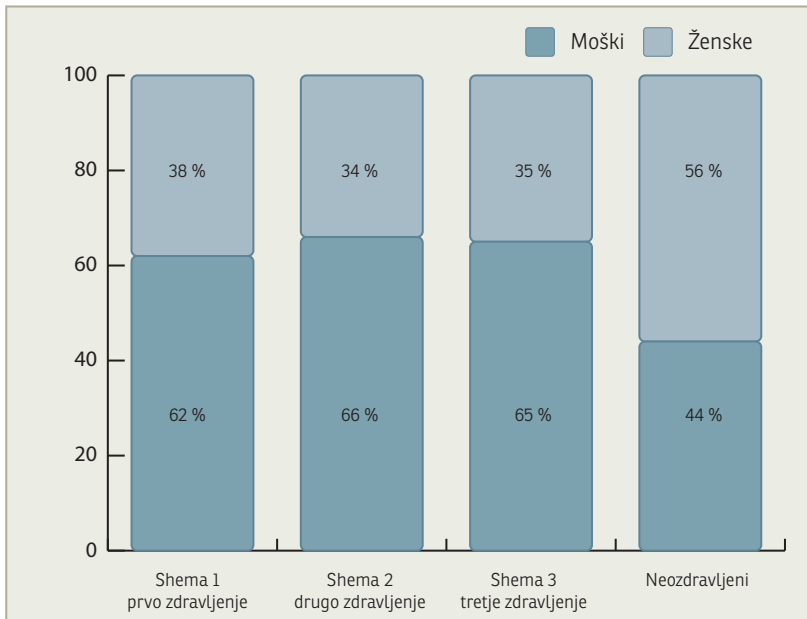
(64,3 %). Tako je v skupini bolnikov, ki jo prikazujemo, ostalo le 9 bolnikov, ki jih ni bilo mogoče ozdraviti.

Razpravljanje

Z raziskavo smo ugotovili, da je uspeh zdravljenja okužbe z bakterijo *H. pylori* v Sloveniji v letu 2008 še vedno dober. Po shemi 1 – OMK (ZPČ, klaritromicin, metronidazol) smo zdravili 308 bolnikov. Pri zdravljenju smo bili uspešni pri 242 bolnikih (78 %, 95-odstotni interval zaupanja od 76,3 % do 80,9 %). Neozdravljeni bolniki so nato prejeli shemo 2 OAK (zaviralec protonske črpalke, klaritromicin, amoksisilin), s katero smo od 66 bolnikov ozdravili 45 bolnikov (68,2 %, 95-odstotni interval zaupanja od 62,5 % do 73,9 %).

S shemo 2 – OAK (ZPČ, amoksisilin, klaritromicin) kot prvim zdravljenjem smo zdravili 80 bolnikov z uspešnostjo 80 % (95-odstotni interval zaupanja od 75,6 % do 84,4 %). Neozdravljeni so kot drugo zdravljenje prejeli shemo 1, ki je bila uspešna pri 75 % zdravljenih. Ker je naša raziskava presečna študija, smo imeli 37 bolnikov, ki so prišli na UDT po tretjem poskusu zdravljenja. V tej skupini smo zdravili 23 bolnikov s shemo koloidni bizmut subcitrat (DeNol) 4-krat 120 mg, oksitetraciklin 4-krat 500 mg, metronidazol 4-krat 400 mg, ZPČ 2-kratni standardni odmerki. Ozdravljenih je bilo 19 bolnikov (82,6 %). O podobnih rezultatih (82 % do 93 %) s to shemo poročajo tudi drugi raziskovalci.⁷ Druga skupina 14 bolnikov je kot tretje zdravljenje dobila shemo omeprazola 3-krat 40 mg in amoksicilina 3-krat 1000 mg. V tej skupini je bilo ozdravljenih 9 bolnikov (64,3 %).

V naši presečni študiji smo imeli tudi 9 bolnikov, ki niso bili ozdravljeni z nobeno kombinacijo zdravil. Podobno raziskavo, kot je naša, je v lanskem letu opravila tudi skupina grških zdravnikov pod vodstvom Theo-



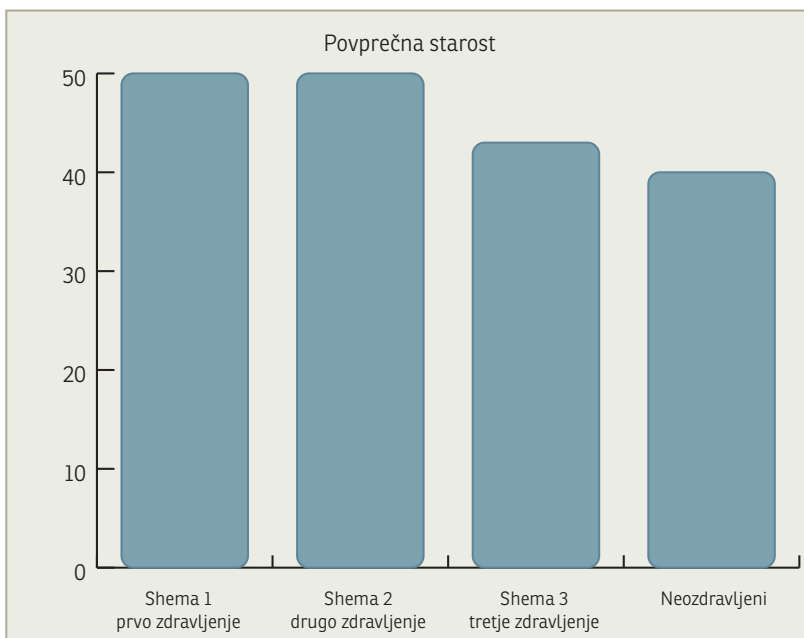
Slika 4: Razporeditev znotraj posameznih skupin zdravljenja po spolu (moški – bela barva, ženske – siva barva).

dore Rokkasa⁸ in analizirala uspešnost zdravljenja okužbe z bakterijo *H. pylori* pri 540 bolnikih, zdravljenih med letoma 2003 in 2006. Njihova skupna uspešnost zdravljenja je bila 98,1 %, kar je zelo primerljivo z našim rezultatom 97,7 %.

Uspešnost zdravljenja s shemo OAK 10 dni, ki so jo uporabili kot prvo, je bila 76 %. V naši raziskavi pa je bila uspešnost zdravljenja s 7-dnevno shemo OAK 80 %.

V letu 1997 in 1998 je bila uspešnost zdravljenja okužbe z bakterijo *H. pylori* v Sloveniji s 7-dnevno shemo OAK 82,6 % in v

Slika 5: Starost (mediana) po posameznih skupinah.



skupini, zdravljeni s shemo OAK, 82 %.⁶ Na osnovi teh rezultatov lahko zaključimo, da se uspešnost 7-dnevnega zdravljenja okužbe z bakterijo *H. pylori* v Sloveniji v zadnjih 10 letih ni bistveno znižala.

Za razliko od tega pa v večini držav ugotavljajo upadanje uspeha zdravljenja okužbe z bakterijo *H. pylori* s shemami zdravljenja, ki trajajo 7 dni. Uspešnost zdravljenja je med 57 % in 73 %.⁴ Razlog za takšne rezultate zdravljenja v zadnjih letih je predvsem v naraščajoči odpornosti bakterije *H. pylori* na antibiotike. V Evropi je opisana odpornost na klaritromicin med 1 % in 21,3 %, na metronidazol pa med 14,4 % in 38 %.⁹ V Sloveniji je bila v letu 2000 ugotovljena odpornost bakterije *H. pylori* na klaritromicin 3,7 % in na metronidazol 18,5 %.¹⁰ Rezultati študije, opravljene v letih 2008 in 2009 v Sloveniji, pa govorijo za dvig primarne odpornosti bakterije *H. pylori* na antibiotike in morda napovedujejo slabši uspeh zdravljenja v prihodnje (v tisku).

Rezultati naše študije kažejo, da ni nobene potrebe po podaljšanju zdravljenja na dva tedna, kar so že sprejeli v ZDA,¹¹ pa tudi ne za uvajanje sekvenčnega zdravljenja, kot je to potrebno v Italiji.¹² Ker pa oksitetraciklina v Sloveniji nimamo več na razpolago, bomo morali v tretjo shemo zdravljenja vključevati kinolonske antibiotike.^{13,14}

V naši presečni študiji je bilo več žensk kot moških, kar pa ni kazalec, da so ženske pogostejše okužene. V zadnji raziskavi o prevalenci okužb z bakterijo *H. pylori* v Sloveniji v letu 2005 namreč ni bilo nobenih razlik v pogostosti okužbe glede na spol.¹⁵ Glavna indikacija za zdravljenje je bila težja oblika gastritisa (erozivni, hemoragični, kronični z intestinalno metaplazijo in/ali atrofijo) kar je bilo glede na sprejete nacionalne smernice tudi pričakovati.

V skupini 500 bolnikov, ki smo jih obravnavali, je bilo 388 bolnikov, ki so bili prvič zdravljeni proti okužbi z bakterijo *H. pylori* in 9 bolnikov, ki niso bili ozdravljeni. Končna uspešnost zdravljenja je 97,7 % in je primerljiva z rezultati iz drugih študij.

Zaključek

V raziskavi 500 primerov zdravljenja okužbe z bakterijo *H. pylori* ugotavljamo, da je uspeh zdravljenja s klasičnima 7-dnevnima shemama zdravljenja 78,6 % oziroma 80 %. Rezultat je zadovoljiv. Pri tem velja omeniti, da je potrebno 1 mesec po zdravljenju preveriti uspešnost zdravljenja in bolnikom, ki ostanejo še okuženi, omogočiti ponovne poskuse zdravljenja. Skupna uspešnost zdravljenja, ki jo tako dosežemo v Sloveniji, je 97,7 %.

Literatura

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, et al. Current Concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report. *Gut* 2007; 56: 772–81.
2. Tepeš B, Križman I. Priporočila za zdravljenje okužbe s *Helicobacterjem pylori* v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 1998; 67: 159–62.
3. Tepeš B. *Helicobacter pylori* v novem milenijumu. *Gastroenterolog* 2004; 8 : Supl. 2: 54–9.
4. Bochenek VJ, Peters S, Fraga PD. *Helicobacter pylori* pantoprazole eradication (HELPPE) study group. Eradication of *Helicobacter pylori* by 7-day triple regimens combining pantoprazole with clarithromycin, metronidazole, or amoxicillin in patients with peptic ulcer disease: results of two double-blind, randomized studies. *Helicobacter* 2003; 8: 626–42.
5. Tepeš B, Gubina M. Razlogi za neuspeh antimikrobna zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* in naše terapevtske možnosti. *Zdrav Vestn* 2004; 73: 503–6.
6. Tepeš B. Primerjava dveh trotirnih antimikrobnih shem zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*. *Zdrav Vestn* 2000; 69: 505–8.
7. Laine L, Hunt R, El Zimaity H. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth bisalicylate, metronidazole and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 562–7.
8. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G, Pistiolas D. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second line regimens proposed by Maastricht III consensus and a third line empirical regimen. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 21–5.
9. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 996–1001.
10. Gubina M, Tepeš B, Gorenšek M, Križman I, Ihan A, Poljak M. Sensitivity of *Helicobacter pylori* to eight antibiotics . The 5 th International conference of the Macrolides, Azolides, Streptogramins and ketolides. Sevilla; 2000.
11. Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication be improved ? *Can J Gastroenterol* 2003;17 Supl. B: 36–40.
12. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta – analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008; 12: 923–31.
13. Gisbert JP, De la Morena F. Systemic review and meta analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 35–44.
14. Eagan B, Marzio L, O'Connor H, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2008; 13 Supl. 1: 35–40.
15. Gubina M, Tepeš B, Vidmar G, Logar J, Wraber B, Poljanec J, Bricelj I, et al. Prevalenca okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2005. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 169–73.