

Helicobacter pylori, uspešnost zdravljenja in odpornost bakterije. Ali izgubljam bitko?

Saša Markovič



Okužba z bakterijo *Helicobacter pylori* (HP) je ena najpogostejših okužb, saj je več kot polovica človeštva okužena, vendar se v zadnjem desetletju znižuje. Zniževanje prevalence so najprej opazili v deželah blagostanja, v zadnjih letih pa opazujejo upad okužbe tudi v nekaterih državah Azije.¹ Okuženost se znižuje zaradi boljših higienskih ukrepov, pa tudi zaradi uspešnega zdravljenja okužbe. V Sloveniji se je znižala v 15 letih za 26,5 %, najbolj izrazito pri populaciji med 30. in 50. letom starosti.²

Pri 20 % okuženih povzročča HP resne bolezni – kronični gastritis, peptične razjede, limfom MALT želodca in želodčnega raka. Zato ni dvoma, da moramo okužbo zdraviti. Izkustveno zdravljenje 1. reda temelji na kombinaciji treh zdravil – zaviralec protonske črpalke, klaritromicin ali amoksicilin in metronidazol. Standardne sheme 1. reda, ki jih uporabljamo po vsem svetu še danes, že 20 let niso spremenili. V preteklosti je bila odzivnost > 90 %. Učinkovitost teh shem pa se je v zadnjih letih zaradi naraščajoče odpornosti bakterije močno znižala; v ZDA na 75 %, na Japonskem na 60 % in na 50 % in manj na Portugalskem, v Nemčiji, na Islandiji in v Maleziji.³

V Sloveniji uporabljamo standardne priporočene sheme od l. 1997⁴ in učinkovitost zdravljenja, kot ga prikazuje Tepeš v tej številki ZV, se ni bistveno spremenila.^{5,6}

Tako smo lahko z uspehi zdravljenja v Sloveniji zadovoljni.

Uspešnost zdravljenja okužbe s HP je odvisna predvsem od sodelovanja bolnikov in od občutljivosti bakterije za uporabljane antibiotične sheme.³ Ključni antibiotik

v zdravljenju te okužbe je klaritromicin, ki ima najmočnejši bakteriostatični učinek.⁷ Odpornost HP proti klaritromicinu narašča in postaja za uspešno zdravljenje kritična. V Evropi se odpornost HP proti klaritromicinu giblje od od 4 % v severni Evropi do 18,5 % v južni Evropi, v ZDA od 10,6–25 %, v Maleziji 21 %, na Japonskem 24,1 %.⁸ Priporočila Maastricht III navajajo, da je 15–20 % odpornosti bakterije HP proti klaritromicinu meja, ko naj bi tega antibiotika ne uporabljali več ali pa naj bi se pred uvedbo zdravljenja opravil antibiogram.³ Odpornost na klaritromicin, ki se približuje vrednosti 20 %, naj bi znižala klinični odziv za 60 %.⁹

In kako je pri nas? Kot lahko preberemo v prispevku Jeverice s sodelavci v tej številki ZV, se je primarna odpornost HP v 8 letih močno zvišala in naj bi bila že tako visoka, da avtorji kličejo po spremembi zdravljenja.¹⁰

Od kod takšen bojni klic k spremembi zdravljenja? Primarna odpornost na antibiotike je pomemben dejavnik in testiranje na odpornost je nedvomno pomembna pri neuspehu zdravljenja. Neuspeh prvega zdravljenja lahko prispeva k nastanku sekundarne odpornosti ali razvoju odpornosti na številne antimikrobna sredstva.^{7,11} O tem pričajo tudi podatki analize Jeverice in sodelavcev. V meta analizi Jafre¹⁰ ugotavlja, da 7 % odpornosti HP proti klaritromicinu in 13 % proti nitroimidazolom zniža učinkovitosti zdravljenja s standardno tritirno shemo za 37 %. V Sloveniji je primarna odpornost proti klaritromicinu v letu 2008 17,5 % in proti metronidazolu 18,6 %.¹⁰ Tako bi se morala učinkovitost zdravljenja močno znižati. In vendar v klinični praksi ni tako. Medtem ko

Tabela 1: Delež HP-pozitivnih vzorcev v Sloveniji v dveh obdobjih

Leto testiranja populacije v Sloveniji	Odstotek pozitivnih vzorcev
1990	51,6 %
2005	25,1 %

je odpornost *in vitro* porasla za 14 %, je učinkovitost upadla le za 4 %.⁵ Tako kot je rezultat kliničnega odziva bolnikov, ki ga navaja Tepeš, dopadljiv, pa je rezultat primarne odpornosti *in vitro* zaskrbljujoč.

Antimikrobna odpornost variira geografsko in občutljivost bakterije na posamezna

in vitro? *In vitro* meritve občutljivosti bakterij so odvisne od metod, ki jih uporabljajo mikrobiologi. Občutljivosti lahko sledimo, če vseskozi uporabljamo enako metodo z enakimi mejnimi vrednostmi.

Zakaj gre v našem primeru? Zanimivo bo slišati razlago avtorjev.

Tabela 2: Uspešnost zdravljenja okužbe z bakterijo HP v Sloveniji v dveh obdobjih

Shema	Št. bolnikov	1998	Št. bolnikov	2008
OMK	167	82,6 %	308	78,6 %
OAK	89	82 %	80	80 %

Legenda: OMK – omeprazol, metronidazol in klaritromicin, OAK – omeprazol, amoksisilin in klaritromicin.

zdravila je različna v različnih geografskih regijah.⁸ Zato jo je potrebno sproti preverjati globalno in lokalno.

Poglavitni vzrok odpornosti na klaritromicin je široka uporaba antibiotika v zdravljenju okužb dihal, pri katerem ostaja kot antibiotik izbire pri alergiji na amoksisilin.¹²

Nekatere države so na podlagi lastnih študij klinične učinkovitosti in odpornosti bakterije spremenile smernice zdravljenja.¹⁴ Tako italijanske smernice priporočajo sekvenčno desetnevno zdravljenje, ameriške smernice 14-dnevno, Azijsko Pacifiške 1 teden, Francoske 10 dni.^{3,7,14,15} Nedavna

Tabela 3: Odpornost bakterije HP na antimikrobna zdravila v Sloveniji v dveh obdobjih.

Leto	Makrolidi	Odgovor	Nitroimidazoli
2000	3,7 %	82,6 %	18,5 %
2008	17,5 %	78,6 %	18,6 %
2008 po neuspelem zdravljenju	90,8 %		86,5 %

Zato je odpornost HP na klaritromicin predvsem odvisna od porabe makrolidov v posamezni državi, izražene z DDD/1000 prebivalcev. In v Sloveniji se slednja celo znižuje.¹³

Kako si lahko potem razlagamo takšne rezultate primarne odpornosti HP, dobljene

evropska študija HYPER ni dokazala večje učinkovitosti podaljšane 14-dnevnega zdravljenja.¹⁶ Različna priporočila so odraz različne virulence bakterije, indikacij za zdravljenje, kliničnih izidov zdravljenja in sodelovanja bolnikov.

Tabela 4: Poraba makrolidov DDD/1000 prebivalcev/dan v Sloveniji v letih 1995–2008

1995	1999	2001	2006	2008
2,20	3,82	3,17	2,31	2,23

Čim krajše je zdravljenje in čim manj ima stranskih učinkov, tem bolj se ga bolniki držijo. Priporočila Maastricht III, ki so referenčna za vse Evropske države, veljajo tudi za nas. Strokovnjaki, ki so sodelovali na konferenci v Maastrichtu III v l. 2005, še vedno priporočajo 7-dnevno zdravljenje z ustaljenimi načini in odsvetujejo spreminjati izkustvene sheme. Vendar pa je potrebno izide zdravljenja spremljati. Najboljši način spremljave je urea dihalni test, ki prvi opozori na antibiotično odpornostjo. Žal pa ga zdravniki v Sloveniji premalo uporabljajo in žal izvaja test le nekaj centrov v Sloveniji.

Tisoči bolnikov po svetu prejemajo izkustveno zdravljenje za HP. Ker se občutljivost bakterije po vsem svetu znižuje, nam grozijo v prihodnosti resni problemi. Čeprav je redno spremljanje razvoja odpornosti na antibiotike pri nekaterih drugih okužbah utečeno, pa je spremljanje učinkovitosti zdravljenja in razvoja odpornosti HP žal v glavnem prepuščeno motiviranim posameznikom. Naj tukaj uporabim citat Grahama:¹⁷ "Kdo bi si danes upal primerjati novo izkustveno antibiotično zdravljenje pljučnice s predhodnim izkustvenim zdravljenjem, katerega učinkovitost se je znižala zaradi pojava odpornosti?"

Nevarnost neupravičene spremembe utečenega in učinkovitega zdravljenja z antimikrobnimi sredstvi je lahko dvorezen meč. V razvoju protimikrobnih, še posebno protibakterijskih zdravil ugotavljamo zastoj.^{18,19} Strokovnjaki napovedujejo, da v naslednjih 5 letih ne moremo pričakovati nobenega novega antibiotika. Zato je potrebna pri morebitni spremembi utečenega in v Sloveniji še vedno učinkovitega zdravljenja okužbe s HP previdnost. Okužbo s HP moramo začeti ocenjevati enako kot druge nalezljive bolezni. Potrebno bo organizirano, redno in sistematično spremljanje. Zato pozdravljam odločitev Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo, ki je pred slabim mescem na sestanku v Portorožu sprejelo sklep, da se v Sloveniji uvede sistem spremljanja okužbe s HP in učinkovitosti zdravljenja. Dotlej pa ne spreminjajmo priporočil, tudi če nas s takšnimi nasveti prehitva farmacevtska industrija.

V tej številki Zdravniškega Vestnika predstavljene klinične izkušnje so dragoce-

ne. Samo na podlagi ocenjevanj svojega dela bomo lahko dosegali dobre rezultate in jih še izboljšali. Naj parafraziram Bojano Beovič, ki je v decembrski številki Zdravniškega Vestnika svoj uvodnik zaključila s podobno mislijo. Obe študiji sta spodbuda za podobne raziskave in dokaz, da so dobre klinične študije tudi v Sloveniji izvedljive.

Literatura

1. Tan HJ, Goh KL. Changing epidemiology of *Helicobacter pylori* in Asia. *J Dig Dis* 2008; 9: 186–9
2. Gubina M, Tepeš B, Vidmar G, Ihan A, Logar J, Wraber B, Poljanec J et al. Prevalenca protiteles proti bakteriji *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2005. *Zdrav Vestn*. 2006; 75: 169–73
3. 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.
4. Tepeš B, Križman I. Priporočila za zdravljenje okužbe s *Helicobacter pylori* v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 1998; 67: 159–162
5. Tepeš B. Uspešnost zdravljenja okužbe s *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2008. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 19–24
6. Tepeš B. Primerjava dveh trotirnih antimikrobnih shem zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*. *Zdrav Vestn* 2000; 69: 505–8
7. Qasim A, O'Morain C, O'Connor HJ. *Helicobacter pylori* eradication: role of individual therapy constituents and therapy duration. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2009; 23: 43–52
8. Boyanova L, Mitov I. Geographic map and evolution of primary *Helicobacter pylori* resistance to antibacterial agents. *Exp Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 59–70
9. 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
10. Jeverica S, Tepeš B, Ihan A, Skvarč M. Primarna odpornost bakterije *Helicobacter pylori*. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 25–30
11. Fiscbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple or quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 343–57

12. Škr gat Kristan S, Šifrer F, Kopčavar Guček N, Osolnik K, Eržen R, Fležar M et al.. Stališče do obravnave akutnega poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni (apKOPB). Zdrav Vestn 2009; 78: 19–32
13. M. Čižman – osebni kontakt
14. Fucio L, Minardi M, Zagari M, Grlli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta analysis: Duration of first-line proton-pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Ann Intern med 2007; 147: 553–62
15. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, Lam SK et al. Second Asia-Pacific guidelines for *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 1587–600
16. Zagari RM, Bianchi-Porro G, Fioca R, Gasbarini G, Roda E, Bazzoli F. Comparison of 1 and 2 weeks of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin treatment for *Helicobacter pylori* eradication: the HYPHER study. Gut 2007; 56: 475–9
17. Graham DY: Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;7:145-8
18. Beovič B. Izziv bakterij: ali znamo odgovoriti? Zdrav Vestn 2009; 78: 711–3
19. Čižman M, Bajec T, Pečar Čad S, Jenko S, Kopač Z et al. Poraba antibiotikov v slovenskih bolnišnicah v obdobju 2004-2008 od nacionalne ravni do ravni oddelkov. Zdrav Vest 2009; 78: 717–25