

Uspešnost zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* v koroški regiji

Outcome of treatment for *Helicobacter pylori* infection in the Carinthian region

Miroslav Vujasinović,¹ Samo Jeverica,² Nace Robač,¹ Urša Dolinar,² Bojan Tepeš³

¹ Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

² Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Ljubljana, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

³ Abakus Medico d.o.o. Diagnostični center Rogaška, Prvomajska 29a, 3250 Rogaška Slatina

Korespondenca/ Correspondence:

asist. mag. Miroslav Vujasinović, dr. med., specialist interne medicine, Oddelek za interno medicino, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec, email: mvujas@gmail.com

Ključne besede:

Helicobacter pylori; protimikrobno zdravljenje; uspeh zdravljenja; protimikrobna odpornost

Key words:

Helicobacter pylori; antimicrobial therapy; eradication rate; antimicrobial resistance

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014; 83: 36–44

Izvleček

Izhodišča: Odpornost proti antibiotikom je glavni razlog neuspešnega zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* (HP). V večini držav, vključno s Slovenijo, je uspešnost eradikacijskega zdravljenja nižja od 80 %. Do sedaj ni bilo podatkov o uspešnosti zdravljenja HP na Koroškem.

Metode: Opravili smo retrospektivno analizo medicinske dokumentacije bolnikov, ki so prejeli eradikacijsko zdravljenje okužbe s HP v naši ustanovi v letih 2011 in 2012. Učinkovitost zdravljenja smo potrjevali z urea dihalnim testom. Analizirali smo demografske podatke, endoskopsko in histološko diagnozo, izbor in uspešnost zdravljenja okužbe s HP. Pri bolnikih, pri katerih smo v okviru zdravljenja opravili kulturo in antibiogram bakterije, smo izračunali sekundarno odpornost HP proti testiranim antibiotikom.

Rezultati: V analizo je bilo vključenih skupno 324 bolnikov (60,2 % žensk in 39,8 % moških s povprečno starostjo 52,1 let): 111 bolnikov v letu 2011 (52,3 % žensk in 47,7 % moških s povprečno starostjo 53,0 let) in 213 bolnikov v letu 2012 (64,3 % žensk in 35,7 % moških s povprečno starostjo 54,1 let). Endoskopske znake vnetja želodčne sluznice je imelo 90,0 % (n = 285) bolnikov, 3,1 % (n = 10) bolnikov je imelo peptično razjedo želodca ali dvanajstnika. Histološke znake predrakastih sprememb želodčne sluznice (atrofijo ali intestinalno metaplazijo) je imelo 27,8 % (n = 90) bolnikov.

V prvi liniji zdravljenja je 7-dnevno trojno zdravljenje z zaviralcem protonske črpalke (ZPČ), amoksicilinom in klaritromicinom (ZAK) je prejelo 87,7 % (n = 284) bolnikov, 7-dnevno trojno zdravljenje z ZPČ, amoksicilinom in metronidazolom (ZAM) je prejelo 11,7 % (n = 38) bolnikov in 7-dnevno trojno zdravljenje z ZPČ,

klaritromicinom in metronidazolom (ZKM) 0,6 % (n = 2) bolnikov. Uspešnost prve linije zdravljenja je bila 70,7 % po analizi ITT (*angl.* intention to treat) in 70,9 % po analizi PP (*angl.* per protocol). Skupna uspešnost zdravljenja je bila 89,2 % po analizi ITT in 99,7 % po analizi PP. Kulturo in antibiogram smo opravili pri 16,4 % (n = 53) bolnikov. Sekundarna odpornost proti klaritromicinu, metronidazolu, levofloksacinu, amoksicilinu in tetraciklinu je bila 84,6 %, 70,0 %, 7,7 %, 2,5 % in 0,0 %.

Zaključki: Prikazana je analiza zdravljenja okužbe s HP v Koroški regiji v letih 2011 in 2012. Uspešnost prve linije zdravljenja je kritično slaba. Skupna uspešnost zdravljenja po analizi ITT je pod 90 %. Skupna uspešnost zdravljenja po analizi PP ostaja visoka, vendar je takšno zdravljenje dolgotrajno, stroški, povezani z njim pa višji. Potrebna je optimizacija predvsem začetne izbire zdravljenja okužbe s HP. Nujno je sistematično spremljanje občutljivosti HP na posamezna zdravila tako v naši regiji kot drugod po Sloveniji.

Abstract

Backgrounds: Antimicrobial resistance is the major cause for treatment failure in *Helicobacter pylori* (HP) infection. In the majority of countries, including Slovenia, the eradication rate of primary therapy is below 80 %. So far we have not have any data about HP infection treatment in Carinthian region.

Methods: We performed a retrospective analysis of medical documentation of all patients treated in our institution for HP infection in 2011 and 2012. Treatment outcome was determined by urea breath test. Basic demographic data of patients, endoscopic findings and histologic diagnosis were analysed together with the treatment regimen chosen and the eradication rates achieved. Secondary resistance rates for anti-

Prispelo: 4. okt. 2012,
Sprejeto: 26. avg. 2013

microbials were calculated in patients that had culture and sensitivity tests performed because of treatment failure.

Results: Total of 324 patients were included in the analysis (60.2 % female and 39.8 % male, mean age 52.1 years): 111 patients in the year 2011 (52.3 % female and 47.7 % male, mean age 53.0 years) and 213 (64.3 % female and 35.7 % male, mean age 54.1 years); 90.0 % (n = 285) of patients had endoscopic findings of chronic active gastritis, 3.1 % (n = 10) of patients had peptic ulcer disease; 27.8 % (n = 90) of patients had pre-cancerous lesions of gastric mucosa (atrophy or intestinal metaplasia) present on histology.

Seven-day triple therapy with a proton pump inhibitor (PPI), amoxicillin and clarithromycin (PAC) was prescribed in 87.7 % (n = 284) of patients as the first line treatment option, 11.7 % (n = 38) of patient received 7-day triple therapy with PPI, amoxicillin and metronidazole (PAM) and 0.6 % (n = 2) of patients received 7-day triple therapy with PPI, clarithromycin and metroni-

dazole (PCM). The eradication rate with the first-line therapy was 70.7 % intention to treat (ITT) analysis and 70.9 % per protocol (PP) analysis. Cumulative eradication rate for up to four lines of therapy was 89.9 % ITT analysis and 99.7 % PP analysis. Culture and sensitivity tests were performed in 16.4 % (n = 53) of patients. Secondary resistance rates for clarithromycin, metronidazole, levofloxacin, amoxicillin and tetracycline in patients after treatment failure were 84.6 %, 70.0 %, 7.7 %, 2.5 % and 0.0 %, respectively.

Conclusions: The analysis of HP treatment in the Carinthian region in the period between 2011 and 2012 is presented. The success rate of the first-line therapy is at a critically low level. Cumulative eradication rate in the ITT analysis has dropped below 90 %. However, it is still high in the PP analysis, but on the account of longer treatment and higher costs. An optimization of the initial treatment strategies for the HP eradication is needed. Systematic surveillance of antimicrobial resistance of HP in our region as well as in other regions of Slovenia is mandatory.

Uvod

Okužba želodca z bakterijo *Helicobacter pylori* (HP) je ena najpogostejših bakterijskih okužb v svetu.^{1,2} Pri 80 % okuženih bolnikov ne zaznamo kliničnih znakov okužbe. 40 % okuženih razvije kronični atrofični gastritis, 20 % okuženih pa druga resna bolezenska stanja: razjedo želodca ali dvanajstnika, limfom MALT želodca in želodčni rak.³⁻⁵ Kronično okužbo s HP povezujejo z anemijo, idiopatsko trombocitopenično purpuro in kronično urtikarijo.⁵⁻⁷ Leta 1997 je Evropsko združenje za raziskave helikobaktrov (EHSG *angl.* European Helicobacter Study Group) objavilo prva evropska priporočila za zdravljenje okužbe, ki so mu sledile tri dopolnjene izdaje v letih 2000, 2007 in 2010 (t.i. priporočila iz Maastrichta).⁸⁻¹¹ Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo je prva nacionalna priporočila o zdravljenju okužbe s HP izdalo leta 1997, popravljena izdaja pa je bila sprejeta leta 2010.^{12,13} Po podatkih iz leta 2005 je prevalenca okužbe s HP v Sloveniji 25,1 %.¹⁴ Uspeh zdravljenja okužbe s HP se z leti zmanjšuje. V presečni raziskavi, opravljeni v letu 2008, je bila uspešnost prve linije zdravljenja v Slo-

veniji približno 80 %; skupna uspešnost do štirih antibiotičnih zdravljenj pa 97,7 %, kar je primerljivo z raziskavami iz tujine, kjer je uspešnost primarnega zdravljenja večinoma nižja od 80 %, ponekod celo nižja od 60 %.¹⁶ Skrb zbujajoči so podatki o naraščanju primarne in sekundarne odpornosti HP proti antibiotikom. Stopnja primarne odpornosti proti metronidazolu in klaritromicinu v Sloveniji je bila v letih med 2007 in 2009 18,6 % in 17,5 %.¹⁶ Podatki o sekundarni odpornosti, ki prikazujejo stanje odpornosti po enem neuspešnem zdravljenju ali več, so še slabši, saj sta bili sekundarna odpornost proti metronidazolu in klaritromicinu v omenjeni raziskavi 86,5 % in 90,8 %.¹⁶ Redno in sistematično spremljanje odpornosti bakterije HP je pomembno tako na nacionalni kakor tudi na regijski ravni in je osnovni predpogoj za uspešno zdravljenje okužbe s HP tudi v prihodnje.

Z raziskavo smo želeli prvič predstaviti podatke o uspešnosti zdravljenja okužbe s HP in podatke o odpornosti HP v Koroški regiji ter jih primerjati z rezultati doslej objavljenih raziskav v Sloveniji in širše.

Metode

V Splošni bolnišnici Slovenj Gradec smo izvedli retrospektivno kohortno raziskavo 324 zaporednih bolnikov, ki so opravili eradikacijsko zdravljenje HP na Oddelku za interno medicino v letih 2011 in 2012. Iz medicinske dokumentacije smo pridobili demografske podatke bolnikov, endoskopsko in histološko diagnozo, izbor in uspešnost antibiotičnega zdravljenja. Pri zdravljenju bolnikov smo upoštevali nacionalna priporočila¹³ in zadnjo izdajo priporočil iz Maastrichta.¹¹ Potrditev uspešnosti zdravljenja smo opravili z urea dihalnim testom (UDT). Predanalitično fazo UDT so bolniki opravili v naši ustanovi, vzorce izdihanega zraka smo analizirali v Diagnostičnem centru Bled, kjer izvajajo test po klasični metodi s 75 mg 13C uree (Infai GmbH, Köln, Nemčija). Bolniki najmanj en mesec pred izvajanjem kontrolnega testa niso prejeli antibiotikov ali zdravil iz skupine zaviralcev protonske črpalke ali antagonistov histaminskih receptorjev H₂. V primeru neuspešnega zdravljenja (tj. prvega, drugega ali tretjega) smo bolnikom opravili mikrobiološko analizo odpornosti bakterije proti antibiotikom. Iz bioptov želodčne sluznice smo na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani po prej opisani metodi¹⁷ najprej osamili HP in nato s pomočjo gradientne difuzijske metode z Etesti (bioMérieux, Francija) fenotipsko določili odpornost HP proti standardnemu naboru antibiotikov, ki jih uporabljamo za zdravljenje okužbe: amoksicilin, klaritromicin, metronidazol, levofloksacin in tetraciklin. V primeru negativne kulture smo iz preostanka biopta po izolaciji nukleinskih kislin izvedli molekularni test detekcije HP in določanja odpornosti HP proti klaritromicinu in fluorokinolonu Genotype HelicoDR (Hain Lifescience, Nemčija). Sekundarno odpornost smo izrazili z deležem odpornih izolatov med vsemi izolati pri že zdravljenih bolnikih. Raziskavo je odobrila bolnišnična etična komisija.

Rezultati

V analizo je bilo vključenih 324 bolnikov (60,2 % žensk in 39,8 % moških, povprečna starost 52,1 let): 111 bolnikov v letu 2011 (52,3 % žensk in 47,7 % moških, povprečna starost 53,0 let) in 213 bolnikov v letu 2012 (65,9 % žensk in 34,1 % moških, povprečna starost 54,1 let). Endoskopske znake vnetja želodčne sluznice je imelo 90,0 % (n = 285) bolnikov, 3,1 % (n = 10) bolnikov je imelo peptično razjedo želodca ali dvanajstnika, 9,0 % (n = 29) bolnikov ni imelo endoskopskih sprememb želodčne sluznice. Ob histološkem pregledu smo pri 27,8 % (n = 90) bolnikov ugotovili predrakaste spremembe, in sicer pri 13,3 % (n = 43) bolnikih atrofijo želodčne sluznice in pri 14,5 % (n = 47) bolnikih intestinalno metaplazijo želodčne sluznice (Tabela 1).

Predvideno eradikacijsko zdravljenje je zaključilo 89,5 % (n = 290) bolnikov, 10,5 % (n = 34) bolnikov je od zdravljenja iz neznanega razloga odstopilo (bodisi niso prišli na kontrolo ali niso prišli na nadaljevanje zdravljenja). Enega bolnika kljub zaključenim štirim linijam zdravljenja nismo uspeli ozdraviti okužbe. 72,5 % (n = 235) bolnikov je prejelo eno linijo zdravljenja, dve liniji zdravljenja je prejelo 17,6 % (n = 57) bolnikov, tri linije zdravljenja 9,0 % (n = 29) bolnikov in štiri linije zdravljenja 0,9 % (n = 3) bolnikov.

V prvi liniji zdravljenja je 7-dnevno trojno terapijo z zaviralcem protonske črpalke (ZPČ), amoksicilinom in klaritromicinom (ZAK) prejelo 87,7 % (n = 284) bolnikov, 11,7 % (n = 38) bolnikov je prejelo 7-dnevno trojno terapijo z ZPČ, amoksicilinom in metronidazolom (ZAM), 0,6 % (n = 2) bolnikov je prejelo 7-dnevno trojno terapijo s klaritromicinom in metronidazolom (ZKM).

Uspešnost prve linije zdravljenja je bila 70,7 % po analizi ITT (*angl.* intention to treat) (67,6 % v letu 2011 in 72,3 % v letu 2012) in 70,9 % po analizi PP (*angl.* per protocol) (67,6 % v letu 2011 in 72,6 % v letu 2012). Pri bolnikih, ki so prejeli v prvi liniji zdravljenja kombinacijo ZAK oz. ZAM, je bila uspešnost zdravljenja 70,8 % oz. 68,4 % po analizi ITT. Pri obeh bolnikih, ki sta prejela v prvi liniji kombinacijo ZKM, je bilo zdravljenje uspešno.

V primeru neuspeha prve linije zdravljenja so bolniki v drugi liniji zdravljenja prejeli bodisi standardno 7-dnevno trojno terapijo, pri kateri smo glede na prvo shemo zamenjali klaritromicin z metronidazolom in obratno, 10-dnevno sekvenčno terapijo, pri kateri so prvih 5 dni prejeli ZPČ in amoksicilin, drugih 5 dni pa ZPČ, klaritromicin in metronidazol ali 7-dnevno zdravljenje po antibiogramu.

Drugo linijo zdravljenja je prejelo 27,8 % (n = 90) bolnikov. Med njimi je 51,1 % (n = 46) bolnikov prejelo 7-dnevno trojno terapijo ZPČ, amoksicilin in metronidazol (ZAM), 16,7 % (n = 15) bolnikov je prejelo 7-dnevno trojno terapijo ZPČ, amoksicilin in levofloksacin (ZAL), 15,6 % (n = 14) bolnikov je prejelo sekvenčno terapijo, 10,0 % (n = 9) bolnikov je prejelo 7-dnevno trojno terapijo ZPČ, amoksicilin in klaritromicin (ZAK), 3,3 % (n = 3) bolnikov je prejelo kombinacijo ZPČ, klaritromicin in metronidazol (ZKM), 2,2 % (n = 2) bolnikov je prejelo kombinacijo ZPČ, klaritromicin in levofloksacin (ZKL), ter 1,1 % (n = 1) bolnik kombinacijo ZPČ, amoksicilin in doksiciklin (ZAD).

Celokupni uspeh druge linije zdravljenja je bil 47,8 % po analizi ITT in 55,1 % po analizi PP. Uspeh posameznih najpogosteje uporabljenih shem v okviru druge linije zdravljenja je bil 50,0 % za shemo ZAM, 57,1 % za sekvenčno shemo in 33,3 % za shemo ZAL, vse po analizi PP.

S tretjo linijo je bilo zdravljenih 10,8 % (n = 35) bolnikov. V okviru tretje linije zdravljenja je 57,1 % (n = 20) bolnikov prejelo shemo ZPČ, amoksicilin in levofloksacin (ZAL), 17,1 % (n = 6) bolnikov je prejelo sekvenčno terapijo, preostali bolniki so prejeli različne sheme glede na rezultat antibiograma in izbor prejšnjega zdravljenja, med njimi je 11,4 % (n = 4) bolnikov prejelo shemo ZPČ, amoksicilin in doksiciklin (ZAD). Celokupni uspeh tretje linije zdravljenja je bil 47,1 % po analizi ITT in 59,3 % po analizi PP. Uspeh posameznih najpogosteje uporabljenih shem v okviru tretje linije zdravljenja je bil 55,0 % za shemo ZAL, 50,0 % za sekvenčno shemo in 0,0 % za shemo ZAD, vse po analizi PP.

Skupna uspešnost zdravljenja je bila 89,2 % po analizi ITT (88,3 % v letu 2011 in 89,7 % v letu 2012) in 99,7 % po analizi PP (100,0 % v letu 2011 in 99,5 % v letu 2012).

Tabela 1: Demografske, endoskopske in histološke značilnosti bolnikov.

	2011 %	(n)	2012 %	(n)	Skupaj %	(n)
Demografski podatki						
št. bolnikov	100,0	(111)	100,0	(213)	100,0	(324)
ženske	52,3	(58)	64,3	(137)	60,2	(195)
moški	47,7	(53)	35,7	(76)	39,8	(129)
povprečna starost	53,0		54,1		52,1	
Endoskopski podatki						
gastritis	96,4	(107)	83,6	(178)	88,0	(285)
peptični ulkus	0,9	(1)	4,2	(9)	3,1	(10)
normalno	2,7	(3)	12,2	(26)	9,0	(29)
Histološki podatki						
atrofija	26,1	(29)	23,9	(51)	24,7	(80)
metaplazija	18,9	(21)	12,2	(26)	14,5	(47)
atrofija ali metaplazija	31,5	(35)	25,8	(55)	27,8	(90)
brez atrofije in metaplazije	68,5	(76)	74,2	(158)	72,2	(234)

V okviru eradikacijskega zdravljenja smo pri 16,4 % (n = 53) bolnikov opravili kulturo in antibiogram HP iz biptov želodčne sluznice. Pri 47,2 % (n = 25) bolnikov po prvem neuspehu zdravljenja, pri 45,3 % (n = 24) bolnikov po dveh neuspešnih zdravljenjih in pri 7,5 % (n = 4) po tretjem neuspešnem zdravljenju. Kultura je bila uspešna pri 75,5 % (n = 40) poslanih biptih. Genotype HelicoDR test je bil pozitiven pri preostalih 22,6 % (n = 12) biptih. Skupno smo z obema testoma lahko določili odpornost bakterije pri 98,1 % (n = 52) bolnikov. Oba testa sta bila negativna pri 1,9 % (n = 1) bolnikov.

Celokupna sekundarna odpornost proti klaritromicinu, metronidazolu in levofloksacinu je znašala 84,6 %, 70,0 % in 7,7 %. Sekundarna odpornost proti naštetim antibiotikom v skupini po prvem neuspešnem zdravljenju je bila 79,2 %, 58,8 % in 4,2 %, v skupini po drugem neuspešnem zdravljenju pa 87,5 %, 78,9 % in 12,5 % (Tabela 2).

Razpravljanje

V raziskavi prikazujemo rezultate prve poglobljene analize uspešnosti zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* v koruški regiji. Ugotovili smo, da je uspeh začetne empirične 7-dnevne trojne sheme ZAK izredno nizek in je v letu 2011 padel pod 70 %. Prav tako smo ugotovili, da je sekundarna odpornost bakterije izredno visoka in se z neuspešnimi zdravljenji povečuje. Skupna učinkovitost eradikacijskega zdravljenja ostaja visoka, vendar za ceno dolgotrajnega in dražjega zdravljenja.

Okužba s HP v Sloveniji ostaja kljub upadanju prevalence pomemben javnozdravstveni problem. Po zadnjih podatkih je s HP okuženih okoli četrtnina slovenske populacije.¹⁴ Visoka incidenca raka želodca v Sloveniji, katerega glavni dejavnik tveganja je prav okužba s HP, narekuje temeljit razmislek in analizo ukrepov za učinkovito odkrivanje in zdravljenje okužbe s HP. V Sloveniji je za rakom želodca leta 2009 zbolelo 469 ljudi, kar predstavlja 3,8 % delež med vsemi vrstami raka pri nas.¹⁸ Mednarodna organizacija za raziskavo raka (IARC) je že leta spoznala HP za karcinogen prvega reda.²⁴ Tveganje za nastanek raka želodca je

pri okužbi s HP večje do 20-krat.¹¹ 1 % do 2 % bolnikov, okuženih s HP, bo v življenju zbolelo za rakom želodca.²⁵ Predvidevamo, da je med 65 % in 95 % primerov raka želodca neposredna posledica okužbe s HP.²⁵⁻²⁹

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH) je v letu 2011 pripravilo prenovljena priporočila za zdravljenje okužbe s HP pri nas, v katerih ob ustaljenih indikacijah za zdravljenje, kot so peptični ulkus, MALT limfom, atrofični gastritis, operacija raka želodca, družinska obremenitev, zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatiki in želje bolnika, za razliko od nekaterih drugih nacionalnih priporočil, kot indikacijo upošteva vsakršno okužbo posameznika z bakterijo HP.¹³ Prav te najširše možne indikacije za zdravljenje zahtevajo jasna merila za izbiro antibiotičnega zdravljenja in stopnjo uspešnosti, ki se ji moramo z zdravljenjem približati. Pri zdravljenju običajnih bakterijskih okužb želimo doseči 100-odstotno uspešnost zdravljenja.²² Takšne uspešnosti zdravljenja pri okužbah s HP že dolgo ne dosegamo več. Graham je leta 2007 postavil izhodišča za merjenje učinkovitosti eradikacijskega zdravljenja, v katerih je uspešnost primarnega zdravljenja razdelil v 5 razredov (A-F), pri čemer je uspešnost pod 80 % označena s stopnjo F (*angl. failure*).³⁰

Uspešnost prve linije zdravljenja v raziskavi je bila zaskrbljujoče nizka in je znašala skupno 70,7 % (ITT) in 70,9 % (PP). V letu 2011 67,6 % (ITT) / 67,6 % (PP) in v letu 2012 72,3 % (ITT) / 72,6 % (PP). Pri izbiri začetnega zdravljenja smo se držali slovenskih priporočil in izbrali zgolj priporočene 7-dnevne sheme zdravljenja¹³; 87,7 % bolnikov je prejelo shemo ZAK, 11,7 % shemo ZAM in 0,6 % shemo ZKM. Uspešnost prve linije zdravljenja v naši raziskavi je bila tako slabša od tiste, ki jo v podobni populaciji opisujejo Tepeš in sodelavci izpred štirih let in je znašala okoli 80 %.¹⁵ Podobno nizke deleže uspešnosti trojne sheme ZAK opisujejo tudi v drugih državah.³⁰ Glavni razlog za neuspeh primarnega zdravljenja je primarna odpornost HP proti klaritromicinu in metronidazolu.^{11,16,31} Primarna odpornost proti klaritromicinu in metronidazolu v Sloveniji je bila med letoma 2007 in 2009

17,5 % in 18,6 %, po zadnjih neobjavljenih podatkih Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Ljubljana iz leta 2012 pa 14,3 % in 22,2 %. Sočasna odpornost proti obema antibiotikoma je bila pri naivnih izolatih v prvem obdobju 4,2 % (2007–2009) in v letu 2012 5,0 %. Dvojna odpornost se bistveno poveča v skupini izolatov po neuspešnem zdravljenju. Leta 2012 je znašala 49,5 %. V primeru odpornosti proti enemu od antibiotikov v trojni shemi (klaritromicinu ali metronidazolu), zdravimo bolnika dejansko samo z enim antibiotikom. Uspešnost tovrstne monoterapije pa je predvidljiva in znaša 25 % pri enotedenskem zdravljenju in 50 % pri dvotedenskem zdravljenju.³⁰

Uspešnost prve linije zdravljenja je bila boljša v letu 2012 (72,3 %), kot v letu 2011 (67,6 %). Čeprav razlika ni statistično pomembna, morda pomembno zrcali dosledno upoštevanje sedanjih slovenskih priporočil, ki poudarjajo pomen pogovora z bolnikom in pridobivanje anamnestičnega podatka o pretekli uporabi antibiotikov zaradi drugih bolezni. Bolnikom, ki so se v preteklosti zdravili z makrolidom, ne priporočajo zdravljenja s klaritromicinom (makrolid), saj že en režim zdravljenja s temi antibiotiki bistveno poveča tveganje za nastanek odpornosti. V tem primeru smernice svetujejo zamenjavo klaritromicina z metronidazolom.

Ali je mogoče primarno uspešnost zdravljenja povečati? Vsekakor gre za ključno vprašanje v dobi razširjene odpornosti proti antibiotikom. Ukrepi gredo v dve smeri. Najprej gre za daljšanje zdravljenja in širjenje nabora uporabljenih antibiotikov pri empiričnem zdravljenju (zdravljenju na slepo). V to skupino ukrepov štejemo uspešno uveljavitev sekvenčnega zdravljenja, pri katerem uporabimo namesto dveh tri antibiotike; amoksicilin, klaritromicin in metronidazol v zaporednem vrstnem redu (5 + 5 dni).³² Novejši podatki o učinkovitosti sekvenčne sheme kažejo, da njena učinkovitost pada. V nedavni metaanalizi 46 raziskav je bilo izkoreninjenje bakterije s sekvenčno shemo 84,3-odstotno (ITT), sekvenčna shema pa je v primerjavi s standardno trojno shemo ZAK izgubljala superiornost s podaljševanjem slednje na 10 in 14 dni.³³ Učinkovitost sekvenčne sheme pri znani odpornosti proti klaritromicinu je znašala 72,8 %, kar zmanjšuje uporabnost sheme v predelih z visoko stopnjo odpornosti proti klaritromicinu.³³ Trenutno najbolj učinkovita empirična shema za zdravljenje okužbe HP je verjetno konkomitantna shema, pri kateri uporabimo vse tri antibiotike hkrati (amoksicilin, klaritromicin in metronidazol) v celotnem poteku zdravljenja, ki je najpogosteje 10-dnevno.³⁴ Uspešnost obeh shem po analizi ITT se približuje meji 90 %.^{33–36} Druga smer ukrepov

Tabela 2: Sekundarna odpornost bakterije *Helicobacter pylori* v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec, 2011–2012.

Antibiotik	Sekundarna odpornost ¹								
	Po enem neuspešnem zdravljenju ²			Po dveh neuspešnih zdravljenjih ³			Skupaj ⁴		
	Število izolatov	% (n) odpornih izolatov	(n)	Število izolatov	% (n) odpornih izolatov	(n)	Število izolatov	% (n) odpornih izolatov	
Klaritromicin	24	79,2	(19)	24	87,5	(21)	52	84,6	(44)
Metronidazol	17	58,8	(10)	19	78,9	(15)	40	70,0	(28)
Levofloksacin	24	4,2*	(1)	24	12,5**	(3)	52	7,7	(4)
Amoksicilin	17	0,0	(0)	19	0,0	(0)	40	2,5	(1)
Tetraciklin	17	0,0	(0)	19	0,0	(0)	40	0,0	(0)

¹ Sekundarna odpornost – odpornost po enem ali več neuspešnih zdravljenjih. Odpornost je bila izračunana upoštevajoč evropske interpretacijske kriterije EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

² Odpornost v skupini izolatov po enem neuspešnem zdravljenju

³ Odpornost v skupini izolatov po dveh neuspešnih zdravljenjih

⁴ Odpornost v skupini izolatov po 1–3 neuspešnih zdravljenjih

* Levofloksacina nismo uporabljali v prvi liniji zdravljenja. Delež odpornosti proti levofloksacinu v tej skupini odraža delež odpornosti proti levofloksacinu pri nezdravljenih bolnikih – primarno odpornost HP proti levofloksacinu.

vodi k usmerjenemu zdravljenju (zdravljenje po antibiogramu). Ti ukrepi so zaenkrat manj pogosti, vendar so dokazano tako glede stroškov, kakor tudi samega zdravljenja učinkoviti.^{20,37} V nedavni raziskavi v Španiji je bila učinkovitost usmerjenega 10-dnevnega zdravljenja s shemo ZAK 88 %, medtem ko je bila ista shema, uporabljena empirično, učinkovita zgolj v 51 %.³⁷ Ena trenutno najbolj dostopnih možnosti v smeri usmerjenega zdravljenja je uporaba nekultivacijskih testov za določanje odpornosti proti klaritromicinu in/ali levofloksacinu, na podlagi katerih bi se gastroenterolog odločil o uvedbi sheme s klaritromicinom ali brez njega. Molekularni testi so se izkazali kot odlična dopolnitev klasične kulture in antibiograma tudi v naši raziskavi, v kateri smo z njihovo uporabo povečali diagnostični izplen invazivno odvzetega biopta želodčne sluznice iz 75,5 % na 98,1 %. Zagotovo pa bi bili zelo dobro sprejeti tudi hitri in učinkoviti neinvazivni testi za ugotavljanje tovrstne odpornosti. Pri odločitvi o izbiri zdravila moramo upoštevati etični vidik in bolniku omogočiti, kar je najbolje zanj.^{17,31}

Skupna uspešnost zdravljenja v naši raziskavi je bila 89,2 % (ITT) in 99,7 % (PP). V letu 2011 88,3 % (ITT) / 100,0 % (PP) in v letu 2012 89,7 % (ITT) / 99,5 % (PP). Razlika med analizo ITT in PP je visoka zaradi velikega izpada bolnikov, ki po zaključku enega od zdravljenj niso prišli na kontrolo oz. na nadaljevanje zdravljenja. Ta razlika v veliki meri zrcali kompleksnost celotnega diagnostično-terapevtskega procesa izkoreninjenja HP po neuspehu začetnega zdravljenja. Lahko namreč traja tudi več mesecev in ima negativne ekonomsko-zdravstveno-psihološke učinke.^{31,37}

Visoka sekundarna odpornost ostaja problem tudi pri bolnikih iz naše raziskave. Odpornost proti klaritromicinu, metronidazolu in levofloksacinu v 84,6 %, 70,0 % in 7,7 % pušča le malo terapevtske svobode gastroenterologu, ki želi ozdraviti bolnika, okuženega z večkratno odpornim sevom HP, ki je prestal več neuspešnih zdravljenj okužbe. V Tabeli 2 se vidi, da se odpornost HP večja s številom eradikacijskih zdravljenj. Izjemno visoka stopnja sekundarne odpornosti je na eni strani posredni dokaz, da je odpornost

HP vzrok neuspešnega zdravljenja, na drugi strani pa dokazuje, da je odpornost neposredna posledica slabo načrtovane uporabe antibiotikov pri prejšnjih poskusih izkoreninjenja HP pri bolniku. Poleg stranskih učinkov zdravljenja je edini resnični učinek neuspešnega zdravljenja HP nastanek odpornosti in zato težavnejša izbira antibiotika pri naslednjem poskusu zdravljenja. Zaradi nizke prevalece okužbe HP v Sloveniji ni priporočeno uporabljati strategije »testiraj in zdravi« pred ustrezno specialistično obravnavo. Uporaba invazivne diagnostike je nujna za izključitev organskih vzrokov dispeptičnih težav in pridobitev ustreznega vzorca za histološko preiskavo in morebitno določitev odpornosti bakterije proti antibiotikom.¹¹

V luči izredno visoke sekundarne odpornosti in večkratne sočasne odpornosti se postavlja tudi vprašanje, kako se lotiti zdravljenja teh težko ozdravljivih sevov HP. Po neobjavljenih podatkih Inštituta za mikrobiologijo v Sloveniji vsako leto osamimo okoli 250 sevov z dvojno, trojno ali celo četverno odpornostjo, med katerimi prevladujejo sevi z dvojno odpornostjo proti klaritromicinu in metronidazolu ter sevi s trojno odpornostjo proti klaritromicinu, metronidazolu in levofloksacinu, ki jih je vsako leto okoli 50.

V Koroški regiji smo v letu 2011 prvič osamili sev z zmanjšano občutljivostjo za amoksicilin, ki je do nedavnega veljal za antibiotik, proti kateremu HP ne more razviti mehanizma odpornosti. Sev smo osamili pri bolnici po 3-krat neuspešnem eradikacijskem zdravljenju. V literaturi so doslej opisani le redki primeri tovrstne odpornosti, ki je največkrat posledica mutacije v zapisu za penicilin vezno beljakovino 1A (Pbp1A).²¹ Bolnica je bila uspešno ozdravljena s četrto linijo zdravljenja, v kateri smo uporabili ZPČ, levofloksacin in doksiciklin.

Glavna slabost omenjene raziskave je v njeni retrogradni zasnovi in zbiranju podatkov iz popisov bolnikov. Po drugi strani pa takšen način zbiranja podatkov zrcali dejansko stanje zdravljenja HP v naši ustanovi. Na ta način smo lahko preverili učinkovitost najnovejših slovenskih smernic v »resničnem življenju«. Menimo, da rezultati naše raziskave jasno kažejo, da je potrebno predvsem pri izboru prve linije zdravljenja

optimizirati algoritem odločanja, ali uporabiti terapevtske sheme, ki so bolj prilagojene trenutnemu stanju odpornosti HP. Prav tako kažejo, da je testiranje občutljivosti po drugem ali celo tretjem neuspehu eradikacijskega zdravljenja zelo predvidljivo in je njegov pomen v tej fazi zdravljenja vprašljiv. Dodatni dokazi v obliki raziskav o uspešnosti in ekonomski učinkovitosti usmerjenega zdravljenja bi bili dobrodošli.

Zaključki

Rezultati primarnega zdravljenja po obstoječih priporočilih so slabi. Ozdraviti smo uspeli le okoli 70 % bolnikov. Z uporabo treh ali več antibiotičnih zdravljenj smo uspeli

ozdraviti okužbo s HP pri okoli 90 % bolnikov, ki smo jih začeli zdraviti, in skoraj pri vseh bolnikih, ki so zdravljenje tudi zaključili. Odpornost HP po neuspešnim zdravljenjem je visoka in se z vsakim neuspešnim zdravljenjem povečuje. Potrebujemo nove strategije predvsem za začetno izbiro zdravljenja.

Zahvala

Za sodelovanje se zahvaljujemo kolegom z Oddelka za interno medicino SB Slovenj Gradec, kolegom iz Diagnostičnega centra Bled in kolegom iz Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo UL MF.

Literatura

1. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996; 100 (5A): 12–8.
2. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2: 33–9.
3. Crowe SE, Feldman M, Grover S. Association between *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer. UpToDate, version 19.3, elektronski medmrežni dostop 9.2.2012.
4. Jensen PJ, Feldman M, LaMont JT, Grover S. Acute and chronic gastritis due to *Helicobacter pylori*. UpToDate, version 19.3, elektronski medmrežni dostop 9.2.2012.
5. DuBois S, Kearney D. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection. A review of evidence. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 453–9.
6. Franchini M, Cruciani MM, Mengoli CC. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 237–46.
7. Hernando-Harder AC, Booken N, Goerd S, Singer MV, Hender H. *Helicobacter pylori* infection and dermatologic diseases. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 431–44.
8. European Helicobacter Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8–13.
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—The Maastricht 2–2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167–80.
10. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772–81.
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646–64.
12. Tepeš B, Križman I. Priporočila za zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 1998; 67: 159–62.
13. Tepeš B, Štabuc B. Priporočila Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo za zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*. *Zdrav Vestn* 2011; 80: 647–56.
14. Gubina M, Tepeš B, Vidmar G, Ihan A, Logar J, Wraber-Herzog B et al. Prevalenca protiteles proti bakteriji *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2005. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 169–73.
15. Tepeš B, Ojsteršek Z. Uspešnost zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2008. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 19–24.
16. Jeverica S, Tepeš B, Ihan A, Skvarč M. Primarna odpornost bakterije *Helicobacter pylori*. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 25–30.
17. Megraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 280–322.
18. Rak v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013.
19. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 321–31.
20. Breuer T, Graham DY. Costs of diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection: when does choosing the treatment regimen based on susceptibility testing become cost effective? *Am J Gastroenterology* 1999; 94: 725–9.
21. Gerrits MM, Schuijffel D, van Zwet AA, Kuipers EJ, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Kusters JG. Alterations in penicillin-binding protein 1A confer resistance to beta-lactam antibiotics in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2229–33.
22. Graham DY, Dore MP. *Helicobacter pylori* therapy demystified. *Helicobacter* 2011; 16: 343–5.

23. Calvet X, Gisbert JP, Suarez D. Key points for designing and reporting *Helicobacter pylori* therapeutic trials: a personal view. *Helicobacter* 2011; 16: 346–55.
24. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Infection with *Helicobacter pylori*. In: Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon; IARC Monographs 2009: 177–240.
25. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127–31.
26. Wang C, Yuan Y, Hunt RH. The association between *Helicobacter pylori* infection and early gastric cancer: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1789–98.
27. 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.
28. Talley NJ, Fock KM, Moayyedi P. Gastric cancer consensus conference recommends *Helicobacter pylori* screening and treatment in asymptomatic persons from high risk populations to prevent gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 510–4.
29. Mabe K, Ohno M, Ishigaki S, Suzuki M, Takahashi M, Ono S et al. Multi-center study of gastric cancers detected after *Helicobacter pylori* eradication. Abstract No. P5.09, *Helicobacter* 2012; 17 Suppl 1: 112.
30. Graham DY, Shiotani, A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 321–31.
31. Giorgio F, Principi M, de Francesco V, Zullo A, Losurdo G, Di Leo A, et al. Primary clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori*: Is this the main reason for triple therapy failure? *World J Gastrointest Pathophysiol* 2013; 4: 43–6.
32. Zullo, A., Vaira, D., Vakil, N., Hassan, C., Gatta, L., Ricci, C., et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 719–26.
33. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ* 2013; 347: 1–14.
34. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, Castro M, Barrio J, Ducons J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut* 2013; (published online first on May 11, doi: 10.1136/gutjnl-2013-304820).
35. Huang Y-K, Wu M-C, Wang SS, Kuo C-H, Lee Y-C, Chang L-L, et al. Lansoprazole-based sequential and concomitant therapy for the first-line *Helicobacter pylori* eradication. *J Dig Dis* 2012; 13: 232–8.
36. Georgopoulos S, Papastergiou V, Xirouchakis E, Laoudi F, Lisgos P, Spiliadi C, et al. Nonbismuth quadruple “concomitant” therapy versus standard triple therapy, both of the duration of 10 days, for first-line *H. pylori* eradication: a randomized trial. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 228–32.
37. Cosme A, Montes M, Martos M, Gil I, Mendarte U, Salicio Y, et al. Usefulness of antimicrobial susceptibility in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 379–83.