

# Analiza uspeha zdravljenja *Helicobacter pylori* okužbe v Sloveniji

## *Helicobacter pylori* eradication rates in Slovenia

Marko Kastelic, Bojan Tepeš\*  
*AM DC Rogaška, Rogaška Slatina*  
Gastroenterolog 2016; 2: 11–16

**Ključne besede:** *Helicobacter pylori*, eradikacijsko zdravljenje, antimikrobna rezistenca

**Key words:** *Helicobacter pylori*, eradication therapy, antimicrobial resistance

### IZVLEČEK

**Izhodišča.** Po priporočilih Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo je potrebno ugotovljati okužbo s *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pri vsakem bolniku, ki pride na endoskopijo zgornjih prebavil. Vse pozitivne bolnike je potrebno zdraviti. Uspeh ozdravitve je potrebno kontrolirati mesec ali več po koncu antimikrobnega zdravljenja z urea dihalnim testom.

**Metode.** V raziskavo smo vključili slovenske bolnike, ki so bili vključeni v Evropski register zdravljenja *H. pylori* od 16. 4. 2013 do 28. 2. 2015. Analizirali smo njihove demografske podatke, indikacije za zdravljenje, uporabljene antimikrobne sheme zdravljenja in uspeh zdravljenja.

**Rezultati.** Vse zahteve raziskave je izpolnjevalo 721 bolnikov. Vključenih je bilo 444 žensk, 277 moških v starosti med 14 in 88 leti; povprečna starost bolnikov je bila 52,7 let. Glavna indikacija za zdravljenje je bila funkcionalna dispepsija. Uspeh eradikacije *H. pylori* s sedemdnevno shemo zaviralec protonske črpalke-klaritromicin -amoksicilin je bil 85,47 %, s sedemdnevno shemo zaviralec protonske črpalke - klaritromicin - metronidazol pa je bil 84,08%. V drugem koraku zdravljenja smo najpogosteje uporabili 14 dnevno zdravljenje

### ABSTRACT

**Background.** Every patient that undergoes upper gastrointestinal endoscopy should be tested for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and all positive patients should be treated according to Slovenian Association for Gastroenterology and Hepatology guidelines. Success of the eradication should be checked by urea breath test one month or more after the completion of the treatment.

**Method.** All slovenian patients that have been registered in European *H. pylori* Registry from 16. 4. 2013 to 28. 2. 2015 have been included in the study. Patients' demographic characteristics, indications for treatment, antimicrobial combinations and treatment success have been analysed.

**Results.** Inclusion criteria have been fulfilled by 721 patients, 444 women and 277 men, aged 14 to 88 years; mean age was 52,7 years. The main indication for treatment was functional dyspepsia. Eradication success with seven day triple therapy (proton pump inhibitor -PPI + clarithromycin -C + amoxicillin- A) was 85,47 %, with seven day triple therapy (PPI+C + metronidazole-M) was 84,08%. The most frequently used second-line therapy was fourteen-day triple therapy (PPI +A + levofloxacin-L) with eradication rate

\*prof. dr. Bojan Tepeš  
Abakus Medico d.o.o., DC Rogaška, Prvomajska 29A, 3250 Rogaška Slatina  
E-pošta: bojan.tepes@siol.net

zaviralec protonске črpalke – amokсicilin – levofloksacin s 96 % uspešnostjo zdravljenja. V tretjem koraku zdravljenja pa je bila pri manjši skupini bolnikov uporabljena 10 dnevna shema zaviralec protonске črpalke – Pylera (koloidni bizmut subcitrata + oksitetraciklin + metronidazol) s 100 % uspehom zdravljenja.

**Zaključki.** V Sloveniji je uspeh klasičnega trotirnega zdravljenja z > 84 % eradikacijo še vedno dober. V drugem koraku zdravljenja, ki ga potrebuje 15 % bolnikov, svetujemo 14 dnevno zdravljenje z ZPČ Amokсicilinom in Levofloksacinom. Za tiste redke bolnike, ki potrebujejo tretje zdravljenje, svetujemo 10 dnevno zdravljenje z ZPČ in Pylera.

## UVOD

V Sloveniji pri zdravljenju okužbe s *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) sledimo priporočilom, ki jih je izdalo Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo leta 2010 (1). *H. pylori* je karcinogen prvega reda, zato je ugotavljanje uspeha eradikacije toliko bolj pomembno (2). Uspeh eradikacije je odvisen od rezistence bakterije na antibiotike in od sodelovanja bolnikov pri zdravljenju. Po priporočilih mednarodnih združenj je željen uspeh zdravljenja s terapijo prvega reda > 90 %, še zadovoljiva pa > 80 % eradikacija (3, 4). V Sloveniji smo vrsto let s klasičnim trotirnim zdravljenjem v trajanju 7 dni dosegali več kot 80 % uspešnost zdravljenja (5). V nekaterih regijah pa je bil uspeh zdravljenja slabši (6). Evropsko združenje za raziskave *Helicobacter pylori* in mikrobiote (EHMSG) je že 2013 (7) uvedlo register, v katerem se zbirajo podatki o načinih, uspešnosti in stranskih učinkih zdravljenja *H. pylori* okužbe. Od vsega začetka je v register vključena tudi Slovenija. V tem prispevku želimo prikazati preliminarnne podatke uspehov zdravljenja na osnovi podatkov tega registra za Slovenijo v letih od začetka dela registra do februarja 2015.

## Bolniki in metode

V slovenski del EU Hp registra so bolnike vključevale sledeče zdravstvene ustanove: Abakus medico

of 96 %. Ten day therapy with PPI and Pylera (colloidal bismuth subcitrate, metronidazole, tetracycline hydrochloride) was used in the small number of patients who needed third-line treatment, with eradication rate of 100%.

**Conclusions.** Triple therapy with PPI + C+ A / M has still very good eradication rate over 84 % in Slovenia. Second therapeutic attempt is needed in 15 % of patients and 14-day triple therapy with PPI+A+L is recommended. For the small group of patients that need third therapeutic attempt we recommend 10 day treatment with PPI + Pylera.

DC Rogaška, Bolnica Murska Sobota, Bolnica Slovenj Gradec, Bolnica Trbovlje, DC Bled, DC Heliks in KOGE Ljubljana. V register je potrebno vnesti osnovne podatke o bolniku, indikaciji za zdravljenje, načinu diagnoze okužbe, vrsti in dolžini zdravljenja, sopojavih zdravljenja, uspehu zdravljenja, načinu ugotavljanja uspeha zdravljenja. Samo nekateri bolniki, ki so bili vključeni v prospektivne raziskave, imajo tudi podatke o primarni in sekundarni rezistenci *H. pylori* na antibiotike. V preliminarnem poročilu predstavljamo rezultate, zbrane od 16. 4. 2013 do 28. 2. 2015

## Rezultati

V tem obdobju smo vključili 1093 bolnikov, za dokončno analizo pa je bilo primernih le 721 (65,7 %) bolnikov. Zaradi neustreznosti vnosa podatkov smo morali izključiti 56 bolnikov (5,1 %), kar 316 (30,5 %) bolnikov pa ni imelo podatka o uspešnosti zdravljenja (tabela 1).

Vključenih je bilo 444 žensk, 277 moških v starosti med 14 in 88 leti; povprečna starost bolnikov je bila 52,7 let (tabela 2).

Glavna indikacija za zdravljenje je dispepsija (*H. pylori* gastritis). V indikaciji drugo pa je največ bolnikov z gastroezofagealno refluksno boleznijo in *H. pylori* gastritisom (tabela 3).

Osnovno zdravljenje prvega reda v Sloveniji je trotirno 7-dnevno zdravljenje z zaviralcem protonске

Tabela 1. Vključevanje bolnikov v register

| Zdravstvena ustanova     | Število |           | Neustrezno vnešeni podatki (%) |          | Izgubljeni bolniki (%) |          |
|--------------------------|---------|-----------|--------------------------------|----------|------------------------|----------|
| Bolnica Slovenj Gradec   | 430     | (39,3 %)  | 24                             | (5,6 %)  | 161                    | (37,4%)  |
| AM DC Rogaska            | 419     | (38,3 %)  | 10                             | (2,3 %)  | 42                     | (10,0%)  |
| Diagnostični Center Bled | 159     | (14,5 %)  | 1                              | (0,6 %)  | 56                     | (35,2%)  |
| KOGE Ljubljana           | 66      | (6,0 %)   | 17                             | (25,8 %) | 49                     | (74,2%)  |
| MC Heliks Trbovlje       | 11      | (1,0 %)   | 1                              | (9,0 %)  | 6                      | (54,5%)  |
| Bolnica Trbovlje         | 5       | (0,5 %)   | 1                              | (20 %)   | 2                      | (40,0%)  |
| Bolnica Murska Sobota    | 3       | (0,3 %)   | 2                              | (66,6 %) | 0                      | (0,0%)   |
| Skupaj                   | 1093    | (100,0 %) | 56                             | (5,1 %)  | 316                    | (30,5 %) |
| Vključeni v analizo      | 721     | (65,8 %)  |                                |          | 4                      |          |

Tabela 2. Demografski podatki

| Spol   | Število      | Najnižja starost | Najvišja starost | Srednja starost | SD    |
|--------|--------------|------------------|------------------|-----------------|-------|
| Ženske | 444 (61,6 %) | 18               | 88               | 52,60           | 15,07 |
| Moški  | 277 (38,4 %) | 14               | 85               | 52,97           | 14,79 |
| Skupaj | 721          | 14               | 88               | 52,74           | 14,95 |

Tabela 3. Indikacije za zdravljenje

| Indikacija              | Število bolnikov (%) |          |
|-------------------------|----------------------|----------|
| Funkcionalna dispepsija | 332                  | (46,0 %) |
| Dispepsija              | 153                  | (21,2 %) |
| Drugo                   | 143                  | (19,8 %) |
| Duodenalna razjeda      | 62                   | (8,6 %)  |
| Želodčna razjeda        | 20                   | (2,8 %)  |
| Ni podatka              | 11                   | (1,5 %)  |
| Skupaj                  | 721                  |          |

črpalke (ZPČ), amoksicilinom (A) / metronidazolom (M) in klaritromicinom (K).

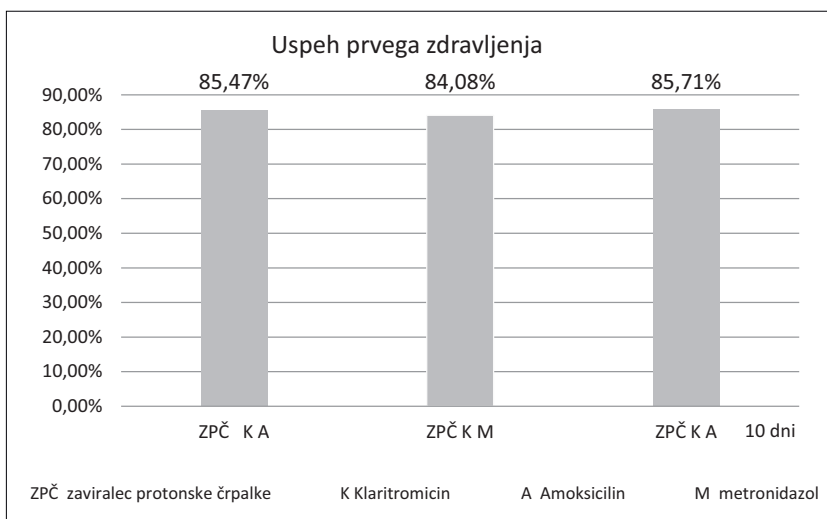
Uspeh eradikacije *H. pylori* s shemo ZPČ A K je 85,47 %, s shemo ZPČ K M pa 84,08%. Manjša podskupina bolnikov je bila zdravljena z ZPČ A K 10 dni z uspehom 85,71 % (Graf 1).

Podatki o rezistenci *H. pylori* na antibiotike po posameznih korakih zdravljenja so na voljo le pri bolnikih, ki so bili vključeni v prospektivne študije. Kljub temu vidimo, da ob neuspehu zdravljenja prvega reda naraste rezistenca na klaritromicin iz 13,56 % na 61,29 %. V primeru metronidazola pa je rezistenca ob neuspehu zdravljenja prvega izbora porastla iz 23,4 % na 32,26 % (tabela 4).

V drugem poiskusu zdravljenja je bil ob uporabi 7 dnevne sheme ZPČ A M (10 bolnikov) uspeh zdravljenja le 65 %. Veliko boljši je bil uspeh druge sheme ZPČ A L (levofloksacin) 14 dni (31 bolnikov), kar 96 %. V kolikor smo v drugem poiskusu uporabili shemo ZPČ Pylera (4 bolniki ; koloidni bizmut + metronidazol + oksitetraciklin), je bil uspeh 100 % (graf 2). V tretjem poiskusu zdravljenja je bilo 9 bolnikov zdravljenih s shemo ZPČ A L z uspehom 91,6 %, 2 bolnika s shemo ZPČ A (ZPČ 3 X 40 mg, A 3 X 1000 mg) s 50 % uspehom in 2 bolnika s shemo ZPČ Pylera 10 dni s 100 % uspehom.

Tabela 4. Podatki o rezistenci glede na zaporedno število zdravljenja

| Antibiotik    | Prvo zdravljenje |           | Drugo zdravljenje |           | Tretje zdravljenje |        | Četrto zdravljenje | Peto zdravljenje |         |
|---------------|------------------|-----------|-------------------|-----------|--------------------|--------|--------------------|------------------|---------|
| Ni rezistence | 34               | (57,63 %) | 1                 | (3,23 %)  | 2                  | (20 %) | Ni podatka         | 0                |         |
| Nitroimidazol | 15               | (25,42 %) | 10                | (32,26 %) | 3                  | (30 %) | Ni podatka         | 0                |         |
| Klaritromicin | 8                | (13,56 %) | 19                | (61,29 %) | 4                  | (40 %) | Ni podatka         | 1                | (100 %) |
| Amoksicilin   | 2                | (3,39 %)  | 0                 |           | 0                  |        | Ni podatka         | 0                |         |
| Kinoloni      | 0                |           | 1                 | (3,23 %)  | 1                  | (10 %) | Ni podatka         | 0                |         |
| Tetraciklin   | 0                |           | 0                 |           | 0                  |        | Ni podatka         | 0                |         |
| Skupaj        | 59               |           | 31                |           | 10                 |        | Ni podatka         | 1                |         |



Graf 1. Uspeh zdravljenja prvega reda

Vsi 4 bolniki, ki jim je bilo potrebno predpisati še 4 poiskus zdravljenja, so bili uspešno ozdravljeni. Uporabljeni sta bili 14 - dnevna shema ZPČ A L ali 10 - dnevna shema ZPČ Pylora.

## Diskusija

Najpogosteje uporabljena shema za zdravljenje *H. pylori* okužbe v Evropi v zadnjih 20 letih je 7 - dnevna kombinacija ZPČ klaritromicina z amoksicilinom/ metronidazolom (8). Uspešnost zdravljenja s to shemo pa se je zaradi rezistence *H. pylori* zmanjševala in se je v številnih delih Evrope znižala pod 80 % uspešnost, kar je nesprejemljivo (6, 9). Po priporočilih Maastricht IV naj bi to shemo zdravljenja opustili ob rezistenci *H. pylori* na klaritromicin od

15 % do 20 % (3). Zato je zelo pomembno redno spremljati podatke o nacionalni rezistenci *H. pylori* na antibiotike. Po zadnjih podatkih je rezistenca *H. pylori* na klaritromicin v Sloveniji 10,5 % (10). Zato ne presenečajo slovenski podatki v evropskem registru, po katerih je uspeh zdravljenja s 7-dnevno shemo ZPČ A K 85,47 % in ZPČ K M 84,08 %. Boljši uspeh zdravljenja prvega reda, ki bi presegel 90 %, lahko dosežemo le s sekvenčno skemo 10 dni ali s štiriterno shemo 7 dni

(10). V prvih poročilih evropskega registra ugotovljamo statistično boljši uspeh klasičnega tretirnega zdravljenja, v kolikor kot ZPČ uporabimo esomeprazol (2 X 40 mg) v primerjavi z ostalimi ZPČ (7). Tudi sicer je pričakovati od 6 % do 10 % boljšo eradikacijo okužbe, v kolikor uporabimo ZPČ v visokih odmerkih (11). Štiri meta analize so tudi pokazale, da v kolikor klasično tretirno shemo podaljšamo na 10 dni, pridobimo dodatne 4 % boljši uspeh zdravljenja. Pri podaljšanju zdravljenja na 14 dni pa je izboljšanje eradikacije 5-6 % boljše kot pri 7 dnevem zdravljenju (12-16).

Po naših podatkih, ki jih prikazujemo v članku, potrebuje približno 15 % bolnikov zdravljenje 2. reda. Izmed možnosti, ki so predlagane v zadnjih priporočilih SZGH, imamo na voljo predvsem tretirno

Tabela 5. Kumulativni uspeh zdravljenja *Helicobacter pylori* okužbe

| Uspeh         | Prvo zdravljenje | Drugo zdravljenje | Tretje zdravljenje | Četrto zdravljenje |
|---------------|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Ozdravljen    | 83,9 %           | 83,80 %           | 88,80 %            | 100 %              |
| Ni ozdravljen | 16,10 %          | 16,20 %           | 11,20 %            | 0 %                |
| Skupaj        | 100 %            | 100 %             | 100 %              | 100 %              |

zdravljenje z Levofloksacinom - L (ZPČ A L). Določanje druge sheme zdravljenja glede na kulturo in antibiogram ni realno izvedljivo zaradi neplačevanja te preiskave s strani ZZZS. Trenutno pa tudi ne razpolagamo s preparatom bizmuta in oksitetraciklina. Terapija drugega reda je vedno 10 - 14 dnevna. V primeru ZPČ A L je to 14 dnevno zdravljenje. Uspehi zdravljenja drugega reda glede na naše podatke iz Eu Hp registra so s 96 % uspešnostjo sheme ZPČ A L dobri. Tudi podatki iz literature temu pritrjujejo. Skrbi le nekoliko hiter razvoj sekundarne rezistence *H. pylori* na levofloksacin v primeru pogoste uporabe te sheme zdravljenja (16, 17).

Zaradi tega potrebuje tretji poiskus zdravljenja malo bolnikov. V tem primeru pa svetujemo, da si bolniki nabavijo Pylero, ki v eni kapsuli vsebuje koloidni bizmut subcitrat, oksitetraciklin in metronidazol. Shema zdravljenja s Pylero in ZPČ traja 10 dni. V naših podatkih je bil uspeh zdravljenje s Pylero na majhnem številu bolnikov 100 %. Podobno dobre rezultate z uporabo Pylere so ugotavljali tudi v drugih raziskavah, brez da bi bolniki

imeli bistveno večje stranske učinke ob uporabi te sheme (18, 19). Potrebno bi bilo, da bi SZGH poiskoval uvrstiti Pylero na seznam zdravil, katerih stroške nabave bi povrnili ZZZS.

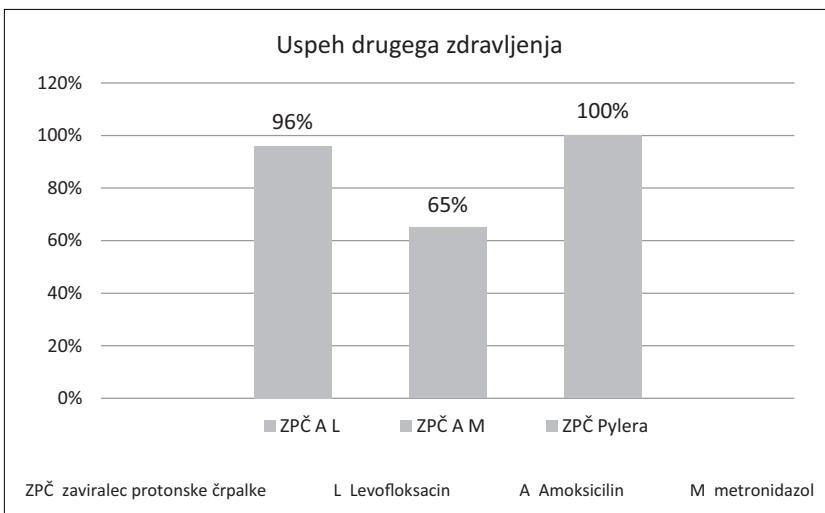
Nekoliko skrbi dejstvo, da kar 316 (30,5 %) bolnikov, ki so bili vključeni v register, nima podatka o uspehu zdravljenja. To nujno ne pomeni, da vsi niso opravili kontrole (urea dihalnega testa), ampak bolj ugotovitev, da predvsem v večjih ustanovah ugotavljanje uspešnosti eradikacije prepuščajo osebnim zdravnikom.

## ZAKLJUČEK

Na osnovi reprezentativnega vzorca bolnikov s *H. pylori* okužbo ugotavljamo, da je v Sloveniji uspeh klasičnega trotirnega zdravljenja z > 84 % eradikacijo še vedno dober.

V drugem koraku zdravljenja, ki ga potrebuje 15 % bolnikov, svetujemo 14 dnevno zdravljenje z ZPČ Amoksicilinom in Levofloksacinom.

Za tiste redke bolnike, ki potrebujejo tretje zdravljenje, pa svetujemo 10 dnevno zdravljenje z ZPČ in Pylera.



Graf 2. Uspeh zdravljenja drugega reda

## Zahvala

Posebno bi se želeli zahvaliti vsem zdravnikom, ki so vnašali svoje bolnike v Eu Hp register: dr. Miro Vujasinović dr. med., Polona Lampič dr. med., dr. Katja Novak dr. med., Maja Šeruga dr. med., Alenka Forte dr. med., Nataša Brglez Jurečič dr. med.

## Literatura

1. Tepeš B, Štabuc B. Priporočila Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo za zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*. *Zdrav vestn* 2011;80: 847–58.
2. IARC Working Group on the evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Helicobacter pylori*. In: Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. Views and expert Opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans. Lyon: IARC; 1994. p. 177–240.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection -the Maastricht IV/ Florence Consensus Report *Gut* 2012; 61: 646–64.
4. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59:1143–1153.
5. Tepeš B, Ojsteršek Z. Uspešnost zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2008. *Zdrav Vestn* 2010; 79:19–24.
6. Vujasinović M, Jeverica S, Robač N, Dolinar U, Tepeš B. Uspešnost zdravljenja okužbe z *Helicobacter pylori* v koroški regiji. *Zdrav Vestn* 2014; 83:36–44.
7. McNicholl AG, Gasbarrini A, Tepes B, Lerang F, Bordin DS, Shvets O, et al. Pan-European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg): Interim Analysis of 5,792 Patients. *Helicobacter* 2014; 19 (suppl. 1): 129.
8. European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter pylori* Study Group. *Gut* 1997; 41:8–13.
9. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5:321–331.
10. Tepeš B, Vujasinović M, Šeruga M, Stefanovič M, Forte A, Jeverica S. Randomized clinical trial comparing 10-day sequential, 7-day concomitant and 7-day standard triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb 9. [Epub ahead of print].
11. Villoria A. Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:546–7.
12. Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gené E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:603–9.
13. Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? *Can J Gastroenterol* 2003;17(Suppl B):36–40.
14. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli 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. Haydee B, Salvana A, Ang ELR, Estanialao NI, Velasquez ME, Ong J, et al. Duration of proton-pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Gastroenterology*;138,5,suppl. 1:S-340.
16. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:35–44.
17. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, et al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:488–96.
18. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, Nguyen B, Osato M, Spénard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscalcitrates, 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.
19. O'Morain C, Borody T, Farley A, De Boer WA, Dallaire C, Schuman R, et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biscalcitrates, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:415–20.