

Usmerjeno zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* – ali še obstaja druga pot? Sistematični pregled literature in metaanaliza

Tailored therapy for *Helicobacter pylori* infection – is there any other option left?

Systematic review of literature and meta-analysis

Tiva Nemanič,¹ Eva Mihajlovič Mislej,¹ Samo Plut,² Borut Štabuc,² Samo Jeverica¹

Izvleček

Izhodišča: Izkustveno zdravljenje je osnovna strategija zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*. V epidemiji odpornosti proti antibiotikom je pri zdravljenju na ta način čedalje težje izbrati shemo, ki zajema dva učinkovita antibiotika, ki sta potrebna za uspešno eradikacijo okužbe. Usmerjeno zdravljenje v preteklosti ni bilo širše sprejeto. V zadnjem času opažamo ponovno povečanje zanimanja zanj. Namen prispevka je pregledati vse raziskave, ki so primerjale usmerjeno in izkustveno zdravljenje pri ex nezdravljenih odraslih bolnikih.

Metode: Naredili smo poizvedbo v podatkovni zbirki PubMed za vse raziskave, objavljene v angleškem jeziku med letoma 1996 in 2016. V sistematični pregled smo vključili vse raziskave. V metaanalizo smo vključili raziskave, v katerih so izkustveno uporabili standardno trotirno zdravljenje. Izračunali smo skupno relativno tveganje (RR) za uspeh zdravljenja.

Rezultati: V kvalitativno analizo smo vključili 8 raziskav s skupno 2.521 vključenimi bolniki. V metaanalizo smo vključili 7 raziskav (1.853 bolnikov). Pristopi k usmerjenemu zdravljenju so se med seboj razlikovali. Kljub temu je bilo usmerjeno zdravljenje v vseh raziskavah statistično pomembno boljše od izkustvenega. Skupno RR v prid usmerjenega zdravljenja je bilo 1,27 (1,18–1,37) v ITT-analizi (*angl.* intention-to-treat, ITT) in 1,28 (1,18–1,38) v PP-analizi (*angl.* per-protocol, PP).

Zaključki: Na podlagi podatkov iz literature je usmerjeno zdravljenje boljše od standardnega trotirnega zdravljenja za eradikacijo okužbe s *H. pylori*. Glede na podatke pregledanih raziskav je usmerjeni pristop tudi stroškovno učinkovit.

Abstract

Background: Empiric therapy is a mainstay of *Helicobacter pylori* eradication strategy. With the epidemics of antimicrobial resistance, it is becoming increasingly difficult to select treatment with at least two active antimicrobial agents, needed for cure. Tailored therapy has not been widely accepted in the past, but has lately resurged as a viable alternative. The aim of the study was to review all available studies comparing tailored and empiric therapies in the treatment of naïve adult patients.

Methods: PubMed database search was conducted for eligible studies from 1996 to 2016 in the English language. All relevant studies were included. Studies that compared standard triple and tailored therapies were included in the meta-analysis. Cumulative relative risk (RR) for eradication success was calculated.

¹ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Zaloška 4, Ljubljana

² Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Samo Jeverica,
e: samo.jeverica@mef.uni-lj.si

Ključne besede:

Helicobacter pylori;
usmerjeno zdravljenje;
izkustveno zdravljenje;
odpornost proti
antibiotikom; sistematični
pregled; metaanaliza

Key words:

Helicobacter pylori;
tailored therapy; empiric
therapy; antimicrobial
resistance; systematic
review; meta-analysis

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2016;
85: 541–52

Prispelo: 13. jul. 2016,
Sprejeto: 27. okt. 2016

Results: Eight studies integrating 2521 participants were evaluated and 7 integrating 1853 patients were included in the meta-analysis. Different tailored approaches were recognized. However, all studies favoured tailored over empiric strategy. Cumulative RR was 1.27 (1.18-1.37) for intention-to-treat (ITT) analysis and 1.28 (1.18-1.38) for per-protocol (PP) analysis.

Conclusion: Based on available evidence, tailored therapy is a better alternative to standard triple therapy for eradication of *H. pylori*. Evidence shows that such approach is also cost effective.

Uvod

Odkritje bakterije *Helicobacter pylori* pred dobrimi tremi desetletji je korenito spremenilo diagnosticiranje in zdravljenje bolezni zgornjih prebavil (1,2). Bakterija *H. pylori* je človekova stalna spremljevalka; z njo se najpogosteje okužimo v rani mladosti od družinskih članov, okužba pa brez zdravljenja traja vse življenje (3). V želodčni sluznici helikobakter povzroča kronično vnetje, ki večinoma poteka brez simptomov in redko vodi v nastanek zapletov, med katerimi sta najpogostejša ulkusna bolezen in rak želodca (3). Za odkritje in dokaz vzročne povezave med okužbo in ulkusno boleznijo sta Marshall in Warren leta 2005 dobila Nobelovo nagrado (4). Kasneje smo prepoznali tudi osrednjo vlogo okužbe pri nastanku raka želodca (5). Rak želodca je v svetovnem merilu peti najpogostejši rak in tretji najpogostejši vzrok umrljivosti zaradi raka (6). Okužbo s *H. pylori* povezujemo z 90 % vseh primerov raka želodca (7). Med vsemi infekcijskimi vzroki nastanka raka je okužba s *H. pylori* najpogostejši vzrok (8). Ocenjujejo, da je globalno v letu 2008 zaradi okužbe s *H. pylori* za rakom želodca zbolelo 780.000 oseb, kar je 6,2 % vseh novoodkritih primerov raka v tem letu (7,8). Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je leta 1994 bakterijo uvrstila med karcinogene 1. reda (5).

Gastritis zaradi okužbe s *H. pylori* uvrščamo v kategorijo infekcijskih bolezni, ki jih je zaradi možnih zapletov potrebno zdraviti (9). Divji sevi bakterije so

dobro občutljivi na številne antibiotike, med katerimi so amoksicilin, klaritromicin, metronidazol, levofloksacin in tetraciklin (10,11). Kljub temu je zdravljenje okužbe pogosto zahtevno. Zaradi visokega bakterijskega bremena na mestu okužbe, počasne rasti bakterije in nizkega pH v želodčni sluznici potrebujemo za uspešno zdravljenje kombinacijo najmanj dveh antibiotikov in zaviralca protonske črpalke (ZPČ). Uspešnost takšnega tretirnega zdravljenja je odvisna od številnih dejavnikov, med katerimi so najpomembnejši pridobljena odpornost bakterije proti antibiotikom, genetska predispozicija bolnika in njegovo sodelovanje pri zdravljenju. Mutacije, ki nastanejo, kadar je bakterija izpostavljena prenizkim koncentracijam antibiotikov, so najpogostejši način pridobivanja odpornosti *H. pylori*. Okužba z že odpornim sevom je bistveno redkejša (12). Na ta način pridobljena odpornost lahko kot stranski učinek nastane ob zdravljenju katere koli okužbe, zelo pogosta pa je prav po neuspešnem zdravljenju okužbe s *H. pylori*. Zadostno zaviranje izločanja želodčne kisline je pomemben dejavnik učinkovitosti zdravljenja okužbe. Višje vrednosti pH povečajo učinkovitost, biološko dostopnost in koncentracijo večine antibiotikov ter dodatno aktivirajo delitev bakterij in s tem njihovo občutljivost za antibiotike, ki delujejo v fazi delitve bakterij (npr. amoksicilin) (13).

Do sedaj je bilo osnovno načelo zdravljenja okužbe s *H. pylori* izkustveno.

Pri tem načelu izberemo antibiotike za začetno zdravljenje okužbe na podlagi odpornosti naivnih izolatov bakterije v populaciji (tj. primarne odpornosti) in na podlagi uspeha določene sheme zdravljenja v »resničnem življenju« (11). Po zadnjih dostopnih podatkih iz obdobja 2011–2014 je znašala v Sloveniji primarna odpornost *H. pylori* proti klaritromicinu, metronidazolu in levofloksacinu 16 %, 27 % in 6 % ter sočasno proti klaritromicinu in metronidazolu 7 %. Sekundarna odpornost (tj. po enem ali več neuspešnih zdravljenjih) *H. pylori* proti zgornjim antibiotikom je bila v istem obdobju bistveno višja in je znašala 87 %, 82 %, 20 % in 74 %. Odpornost proti amoksicilinu in tetraciklinu je zelo redka tako pri naivnih kakor tudi pri prej zdravljenih bolnikih (14–16). Pri izkustvenem zdravljenju odpornosti seva, ki ga zdravimo, ne poznamo, zato je edina možnost, da izničimo njen vpliv, ta, da v zdravljenje dodamo več antibiotikov. Tako danes poznamo že sheme s tremi in štirimi različnimi antibiotiki. Usmerjeno zdravljenje, pri katerem izbira antibiotikov temelji na podlagi fenotipskega ali genotipskega testiranja občutljivosti bakterije za antibiotike, se do sedaj v zdravljenju okužbe s *H. pylori* ni pomembneje uveljavilo. Med razloge za to pogosto navajajo invazivni način odvzema kužnine (tj. biopsijo želodčne sluznice), pomanjkanje mikrobioloških laboratorijev, ki izvajajo takšno testiranje, ceno preiskave in zadovoljivo skupno uspešnost zdravljenja za eradicacijo bakterije – eradikacijsko zdravljenje (tj. upošteva več posameznih zdravljenj skupaj) (10).

V današnjem času je vse bolj prisoten trend k individualizaciji in optimizaciji zdravljenja okužbe s *H. pylori*. Namen tega sistematičnega pregleda in metaanalize je pregledati vse objavljene

raziskave, ki ugotavljajo učinkovitost usmerjenega zdravljenja v primerjavi z izkustvenim zdravljenjem.

Metode

Sistematični pregled in metaanaliza sta bila izdelani v skladu s priporočili PRISMA, ki so dosegljiva na www.prisma-statement.org.

Iskalna strategija. Pri iskanju objavljenih raziskav smo uporabili podatkovno bazo PubMed. Iskalni ukaz je bil sestavljen iz naslednjih besed: (*Helicobacter* AND *pylori* AND (guided OR tailored OR susceptibility) AND treatment) in je bil zožen na iskanje v naslovih in izvlečkih. Izbor smo omejili na raziskave, objavljene v angleškem jeziku v obdobju 1996–2016. Za omejitve na 20-letno obdobje smo se odločili na podlagi časovnih sprememb v odpornosti. Domnevali smo, da je bila odpornost v času oddaljenem >20 let bistveno nižja od odpornosti danes, in zato primerljivost z današnjim časom manjša. Izvlečke raziskav so ločeno pregledale 3 osebe, ki so na podlagi vključitvenih meril naredile ožji izbor. V analizo smo dodatno vključili raziskave, pridobljene sekundarno iz nabora referenc najdenih raziskav, preglednih člankov, sistematičnih pregledov in metaanaliz. Zadnjo poištevbo smo opravili 25. 5. 2016.

Vključitvena merila. V končni izbor smo vključili vse raziskave: a) v katerih so primerjali uspešnost usmerjenega in izkustvenega zdravljenja pri odraslih, b) so bile v zasnovi randomizirane klinične raziskave ali observacijske raziskave, c) pri prej nezdravljenih bolnikih, č) v katerih so kontrolo uspešnosti zdravljenja opravili najmanj 4 tedne po končanem zdravljenju, d) v katerih je bila nedvomno definirana uporabljena shema usmerjenega in izkustvenega zdravljenja.

Tabela 1: Osnovne lastnosti raziskav, ki so primerjale usmerjeno in izkustveno zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* pri prej nezdravljenih bolnikih, ki smo jih vključili v sistematični pregled in metaanalizo.

Raziskava	(1) Romano	(2) Toracchio	(3) Romano	(4) Furuta	(5) Cosme	(6) Lee	(7) Park	(8) Zhou
Letnica	2000	2000	2003	2007	2012	2012	2014	2015
Država	Italija	Italija	Italija	Japonska	Španija	Južna Koreja	Južna Koreja	Kitajska
Vrsta raziskave	RCT	RCT	RCT	RCT	Retrospektivna	RCT	RCT	Prospektivna
Preiskovanec								
Število bolnikov (USM/IZK)	40/40	53/56	75/75	150/150	134/113	218/308 (APC), 308 (APM)	57/57	350/350
Povprečna (mediana)* starost (USM/IZK)	35*/35*	50/58	34*/32*	60*/60*	48/48	55/54,56	62/62	43/44
% moških (USM/IZK)	63%/68%	55%/39%	65%/69%	61%/67%	53%/44%	47%/55% (APC), 51% (APM)	70%/56%	52%/51%
% ulkusov (USM/IZK)	5%/5%	nd/nd	5%/4%	55%/49%	37%/34%	58%/55% (APC), 57% (APM)	nd/nd	35%/39%
Metode								
Detekcija okužbe (USM)	HUT/KLT	HUT/KLT+UDT	HUT/HIST/KLT + UDT	HUT/HIST	KLT	PCR	HUT/KLT	HUT/HIST/KLT
Detekcija okužbe (IZK)	HUT/KLT	HUT/KLT+UDT	HUT/HIST+UDT	HUT/HIST	UDT	HISTO	HUT/KLT	HUT/HIST/KLT
Uspeh zdravljenja (USM/IZK)	UDT	UDT	UDT	UDT/HUT	UDT	UDT	UDT	UDT
Detekcija odpornosti	Fenotipsko	Fenotipsko	Fenotipsko	Genotipsko	Fenotipsko	Genotipsko	Fenotipsko	Genotipsko
Primarna odpornost proti antibiotikom								
Klaritromicin	13%	10%	13%	30%	18%	22%	21%	49%
Metronidazol	23%	27%	23%	nd	41%	nd	49%	66%
Klaritromicin-metronidazol	5%	4%	5%	nd	9%	nd	nd	35%
Amoksisilin	0%	nd	0%	nd	0%	nd	11%	nd
Tetraciklin	0%	nd	0%	nd	0%	nd	4%	nd
Zdravljenje								
Trajanje (dnevi)	7	10	7	7	10	7	7	10
A: Usmerjeno zdravljenje (USM)	OMP (2x20), KLA (2x500), MET (2x500); 1xR: AMX (2x1000); 2xR: AMX (2x1000), TET (4x500), BSM (4x120)	OMP (2x20), KLA (2x500), TIN (2x500); 1xR: AMX (2x1000); 2xR: AMX (2x1000), TET (4x500), BSM (4x120)	OMP (2x20), KLA (2x500), MET (2x500); 1xR: AMX (2x1000); 2xR: AMX (2x1000), TET (4x500), BSM (4x120)	LAN (30-120); CYP2C19 prilagojeno; KLA (S): KLA (2x500), AMX (2x1000); KLA (R): AMX (2x1000), TET (4x500), BSM (4x120) in drugo po antibiogramu	OMP (2x20), KLA (S): KLA (2x500), AMX (2x1000); KLA (R): AMX (2x1000), MET (3x500)	RAB (2x20), KLA (S): AMX (2x1000), KLA (2x500); KLA (R): AMX (2x1000), KLA (S): KLA (2x500), MET (3x500)	PAN (2x40)/LAN (2x30), AMX (2x1000), KLA (S): AMX (2x1000), KLA (R): AMX (2x1000), KLA (S): KLA (2x500), MET (3x500)	ZPC (CYP2C19 prilagojeno), KLA (S): AMX (2x1000), KLA (R): AMX (2x1000), KLA (S): KLA (2x500), MET (3x500)
Kompletno/delna usmeritev (USM)	Popolna	Delna	Popolna	Delna	Popolna	Delna	Popolna	Delna
CYP2C19 usmeritev (USM)	Ne	Ne	Ne	Da	Ne	Ne	Ne	Da
Število zdravit (IZK)	3	3	3	3	3	3	3	4
B: Izkustveno zdravljenje (IZK)	OMP (2x20), KLA (2x500), MET (2x500)	OMP (2x20), KLA (2x500), TIN (2x500)	OMP (2x20), KLA (2x500), MET (2x500)	LAN (2x30), KLA (2x400), AMX (2x750)	OMP (2x20), KLA (2x500), AMX (2x1000)	AMX (2x1000), RAB (2x20), KLA (2x500) (APC); MET (3x500) (APM)	PAN (2x40)/LAN (2x30), AMX (2x1000), KLA (2x500), TIN (2x500)	ESO (2x20), AMX (2x1000), KLA (2x500), TIN (2x500)
Uspeh zdravljenja (%)								
Usmerjena ITT/PP	95%/97%	91%/98%	95%/97%	96%/97%	76%/84%	81%/91%	95%/96%	89%/93%
Izkustvena ITT/PP	78%/80%	75%/81%	77%/79%	70%/73%	48%/50%	70%/76% (APC), 71% (APM)	72%/73%	78%/87%
Stroškovna analiza	Ne	Ne	Da	Da	Da	Ne	Ne	Ne

USM – usmerjeno zdravljenje, IZK – izkustveno zdravljenje, RCT (angl. randomised control trial) – randomizirana kontrolirana raziskava, ITT (angl. intention-to-treat), PP (angl. per-protocol), HUT – hitri urezaini test, KLT – kultura, UDT – urea dihalni test, PCR (angl. polymerase chain reaction) – verižna reakcija s polimerazo, OMP – omeprazol, PAN – pantoprazol, KLA – klaritromicin, MET – metronidazol, TIN – tinidazole, AMX – amoksisilin, LEV – levofloksacin, TET – tetraciklin, CYP2C19 – polimorfizem citokroma P450 2C19, R – obporni sev, S – občutljiv sev, Genotipsko ugotavljanje odpornosti – ugotavljanje prisotnosti mutacij gena za 23S rRNA, Fenotipsko ugotavljanje odpornosti – Testiranje z Etesti ali agar dilucijsko metodo, Popolna usmeritev zdravljenja – uporaba najmanj dveh antibiotikov za katere je sev občutljiv pri vseh bolnikih, Delna usmeritev zdravljenja – usmeritev zdravljenja samo glede občutljivosti za klaritromicin, nd ni definirano.

Zbiranje podatkov. Za zbiranje podatkov smo pripravili standardizirano tabelo, ki je vključevala naslednje podatke: a) vrsto raziskave, b) število bolnikov, c) osnovne demografske podatke (št. moških, povprečna starost), č) diagnostične metode za odkrivanje okužbe, določanje odpornosti in potrditve uspešnosti zdravljenja, d) antibiotično shemo in trajanje terapije, e) delež uspešno ozdravljenih bolnikov po ITT-analizi (*angl.* intention-to-treat, ITT) in PP-analizi (*angl.* per-protocol, PP) s pripadajočimi 95-odstotnimi intervali zaupanja (IZ), f) podatke o primarni odpornosti v skupini z usmerjenim zdravljenjem, g) osnovne podatke o raziskavi, tj. avtorja, letnico in revijo. Podatke smo v tabelo ločeno izpisovali trije pregledovalci. Izpisane podatke smo pregledali in v primeru neskladij ponovno preverili izvorno publikacijo. Tako smo pripravili končno zbirno razpredelnico.

Ocena pristranosti. Tveganje pristranosti sta ocenjevala dva pregledovalca s pomočjo Cochranovega orodja za oceno pristranosti. Razlike v interpretaciji je razrešil tretji pregledovalec.

Statistična analiza. V statistično analizo smo kot primarni izid raziskav vključili delež uspešnega zdravljenja z usmerjenim in izkustvenim zdravljenjem. V metaanalizo, ki je primerjala učinkovitost usmerjenega in izkustvenega zdravljenja, smo vključili podatke ITT-analize in PP-analize za vse raziskave. Izračunali smo skupno in posamezno relativno tveganje (RR) s pripadajočim 95-odstotnim intervalom zaupanja (IZ) na osnovi modela stalnih učinkov z Mantel-Haenszelovo statistično metodo. Heterogenost raziskav smo ocenili s testno statistiko I-kvadrat in Mantel-Haenszelovim testom za heterogenost, ki uporablja testno statistiko hi-kvadrat. Metaanalizo smo opravili s pomočjo programskega orodja Review Manager 5.3.

Rezultati

Izbira in lastnosti raziskav. V osnovni nabor smo vključili 81 člankov. Po pregledu naslovov in izvlečkov smo izločili 59 člankov, ki niso ustrezali vključitvenim merilom, ali so bili pregledni članki. V analizo celotnega besedila smo vključili 22 člankov. Po pregledu referenc pregledanih člankov smo v analizo celotnega besedila sekundarno vključili še 4 članke. Skupno smo na ta način vključili 8 kliničnih raziskav, ki so ustrezale vključitvenim merilom in smo jih natančneje kvalitativno in kvantitativno opredelili (17-24). Med njimi je bilo 6 randomiziranih kliničnih raziskav, 1 retrospektivna in 1 prospektivna observacijska raziskava. V 8 raziskav je bilo skupno vključenih 2.521 bolnikov, 1.059 v skupine z usmerjenim zdravljenjem in 1.462 bolnikov v skupine z izkustvenim zdravljenjem. Osnovne lastnosti vključenih raziskav so navedene v Tabeli 1. V sedmih raziskavah so za izkustveno zdravljenje uporabili trotirno zdravljenje (2 antibiotika in ZPČ), v eni raziskavi pa štiritirno zdravljenje (3 antibiotiki in ZPČ). Največkrat so uporabili kombinacijo ZPČ, klaritromicina in metronidazola ($n=3$) in kombinacijo ZPČ, klaritromicina in amoksicilina ($n=3$). V eni raziskavi so za primerjavo uporabili obe trotirni shemi in v eni raziskavi štiritirno kombinacijo ZPČ, amoksicilina, klaritromicina in metronidazola. Usmerjeni režimi zdravljenja so se med raziskavami bolj razlikovali. Izbira zdravil (tj. antibiotikov in ZPČ) in odmerka je temeljila na a) občutljivosti bakterije in/ali na b) genotipu gostitelja za citokrom P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19), na podlagi katerega gostiteljevo presnovo ZPČ razdelimo v 3 skupine: hitro, vmesno in počasno. Dve raziskavi sta v okviru usmerjenega zdravljenja dodatno upoštevali tudi polimorfizem CYP2C19 (20,24). Poleg tega

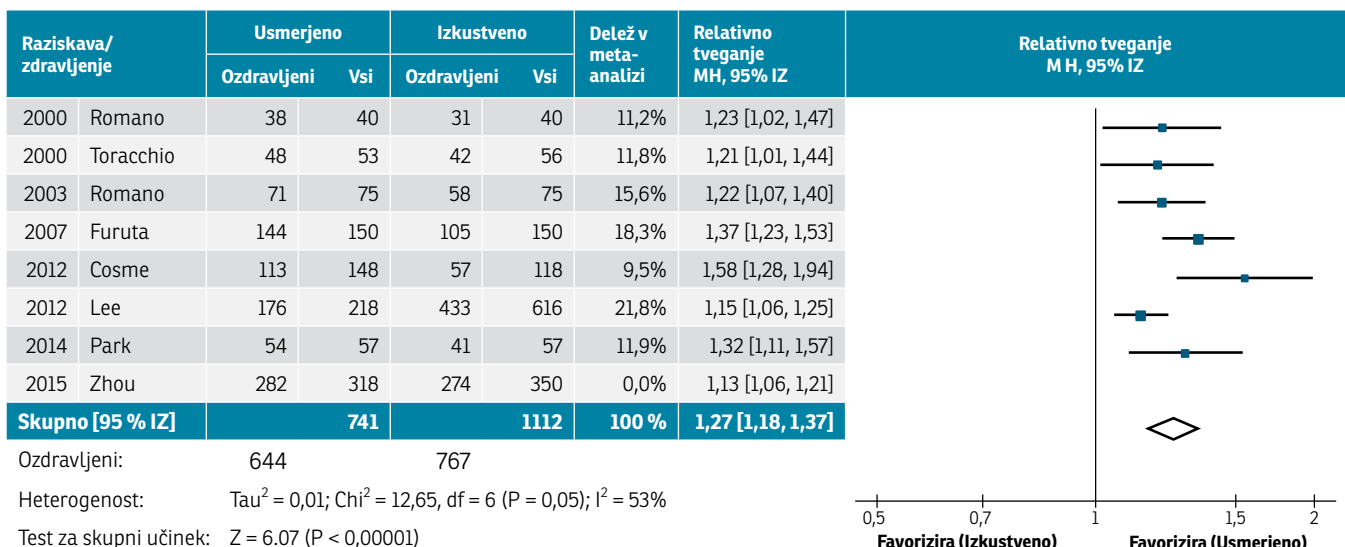
so se raziskave razlikovale tudi po metodologiji določanja občutljivosti bodisi s fenotipskimi testi (n=5) bodisi z genotipskimi testi (n=3) (20,22,24). Usmeritev zdravljenja na podlagi občutljivosti je bila v štirih raziskavah popolna in je upoštevala vse uporabljene antibiotike (17,19,21,23), v štirih raziskavah pa delna in je upoštevala samo občutljivost za klaritromicin (18,20,22,24).

Gledano z geografskega vidika so bile štiri raziskave narejene v Evropi (3 v Italiji, 1 v Španiji), preostale štiri v Aziji (2 v južni Koreji, 1 na Japonskem in Kitajskem). V evropskih raziskavah sta bili primarna odpornost proti klaritromicinu in metronidazolu v skupini z usmerjenim zdravljenjem 10–18 % in 23–41 %. Skupna odpornost proti obema antibiotikoma je bila nizka in je znašala 4–9 %. Nasprotno je bila primarna odpornost v azijskih raziskavah nekoliko višja. Raziskava Zhou s sod. je glede odpornosti izstopala in sicer je bila odpornost proti klaritromicinu 49 %, proti metronidazolu 66 % in dvojna odpornost proti obema 35 %.

Metaanaliza. V metaanalizo smo vključili samo raziskave, ki so primerjale usmerjeno zdravljenje s tretino terapijo (n=7), ki jo še vedno večinoma uporabljamo v našem okolju (17–23). Raziskavo Zhou s sod. smo iz metaanalize izločili saj se razlikuje tako po uporabljenem izkustvenem zdravljenju (tj. štiritirni), kakor tudi po bistveno višji stopnji odpornosti (glej zgoraj) (24).

Skupno je bilo v metaanalizo vključenih 1853 bolnikov (ITT-analiza) in 1729 bolnikov (PP-analiza). Skupno relativno tveganje (RR) za uspeh usmerjenega zdravljenja je bilo po ITT-analizi 1,27 (95 % IZ; 1,18–1,37) in po PP-analizi 1,28 (1,18–1,38). Heterogenost je bila po ITT-analizi in PP-analizi statistično pomembna (p=0,05 in p=0,01). Vrednosti I² sta za oba tipa analiz znašali 53 % (ITT) in 62 % (PP), kar kaže na zmerno heterogenost med raziskavami. Tabela 2 in Tabela 3 prikazujeta drevesna diagrama (angl. forest plot) primerjave usmerjenega in izkustvenega zdravljenja okužbe za oba tipa analiz.

Tabela 2: Drevesni diagram in povzetek uspešnosti zdravljenja raziskav, ITT-analiza (angl. intention-to-treat; ITT). Raziskavo Zhou s sod. smo izključili iz metaanalize (glej besedilo).



Legenda: MH – Mantel-Haenszel-ova metoda, IZ – interval zaupanja

Razpravljanje

Naraščajoča odpornost bakterije *H. pylori* proti antibiotikom v zadnjih letih je povzročila, da je uspešnost izkustvenega zdravljenja s trotirnimi shemami večinoma padla pod mejo dopustnega (<80 %), kar opažamo tudi v slovenskem okolju (25). Uspešnost zdravljenja lahko izboljšamo na dva načina: a) tako, da povečamo število uporabljenih antibiotikov z dveh na tri ali štiri in na ta način zagotovimo, da bolnik prejme vsaj dva učinkovita antibiotika ali b) tako, da izbor uporabljenih antibiotikov prilagodimo posamezniku s pomočjo določanja občutljivosti bolnikovega seva bakterije za antibiotike. Slednji način je ustaljen pri zdravljenju večine infekcijskih bolezni. V tem sistematičnem pregledu in metaanalizi smo se osredotočili na primerjavo uspešnosti usmerjenega in izkustvenega zdravljenja okužbe s *H. pylori*. V obdobju zadnjih 20 let smo prepoznali 8 raziskav, ki so neposredno primerjale oba načina zdravljenja pri prej nezdravljenih

bolnikih. V vseh vključenih raziskavah so ugotovili, da je usmerjeno zdravljenje statistično pomembno izboljšalo stopnjo eradikacije. Z metaanalizo sedmih vključenih raziskav smo ocenili, da je relativno tveganje za uspešnost ozdravitve po ITT- in PP-analizi 1,27 in 1,28 v prid usmerjenemu načinu zdravljenja. To v grobem pomeni, da imajo bolniki, ki jih zdravimo usmerjeno, tolikokrat večjo možnost za ozdravitev, kakor bolniki, ki jih zdravimo izkustveno. Razlike so bile tako v vseh posameznih raziskavah, kakor v metaanalizi statistično pomembne.

Usmerjene sheme zdravljenja. Pregledane raziskave so se pri usmerjenem zdravljenju razlikovale v več dejavnikih prilagoditve zdravljenja posameznemu bolniku. V grobem so v raziskavah uporabili dva dejavnika: a) določanje odpornosti in b) določanje genotipa za oceno hitrosti metabolizma ZPČ (tj. polimorfizma CYP2C19). Odpornost so v večini raziskav določili fenotipsko s pomočjo metode difuzijskega gradienta, ki omogoča testiranje odpornosti

Tabela 3: Drevesni diagram in povzetek uspešnosti zdravljenja raziskav, PP-analiza (angl. per-protocol; PP). Raziskavo Zhou s sod. smo izključili iz metaanalize (glej besedilo).

Raziskava/ zdravljenje	Usmerjeno		Izkustveno		Delež v meta- analizi	Relativno tveganje MH, 95% IZ	Relativno tveganje MH, 95% IZ
	Ozdravljeni	Vsi	Ozdravljeni	Vsi			
2000 Romano	38	39	31	39	11,4 %	1,23 [1,04, 1,45]	
2000 Toracchio	48	49	42	52	13,8 %	1,21 [1,06, 1,39]	
2003 Romano	71	73	58	73	15,2 %	1,22 [1,08, 1,38]	
2007 Furuta	144	149	105	144	17,1 %	1,33 [1,19, 1,47]	
2012 Cosme	113	134	57	113	9,5 %	1,67 [1,37, 2,04]	
2012 Lee	176	193	433	559	21,4 %	1,18 [1,11, 1,25]	
2014 Park	54	56	41	56	11,5 %	1,32 [1,12, 1,56]	
2015 Zhou	278	298	263	301	0,0 %	1,07 [1,01, 1,13]	
Skupno [95 % IZ]	693	767	1036	100 %	1,28 [1,18, 1,38]		

Ozdravljeni: 644 767

Heterogenost: $Tau^2 = 0,01$; $Chi^2 = 15,84$, $df = 6$ ($P = 0,01$); $I^2 = 62\%$

Test za skupni učinek: $Z = 6,23$ ($P < 0,00001$)

Legenda: MH – Mantel-Haenszel-ova metoda, IZ – interval zaupanja

celotnega nabora antibiotikov. V treh raziskavah, *Furuta s sod.*, *Lee s sod.* in *Zhou s sod.*, so odpornost določili z genotipsko metodo samo za klaritromicin (12,20,22,24,26). Usmeritev je bila lahko delna, samo na podlagi odpornosti proti klaritromicinu, ali popolna, tj. na podlagi vseh antibiotikov. S stališča usmeritve je bilo torej ključno vprašanje, kako so v posameznih raziskavah zdravili okužbe z dvojno ali trojno odpornimi sevi *H. pylori*. Pristop se je med raziskavami razlikoval. Uporabili so številne sheme zdravljenja: a) klasično štiriterno shemo (ZPČ, metronidazol, tetraciklin, bizmut), b) dvotirno shemo (ZPČ, amoksicilin), c) standardno trotirno shemo (ZPČ, amoksicilin, metronidazol), č) trotirno shemo z levofloksacinom (ZPČ, amoksicilin, levofloksacin) in druge. Uspeh zdravljenja je bil v primeru delne usmeritve slabši kot pri popolni usmeritvi. Primer slednjega je raziskava *Lee s sod.*, v kateri so testirali samo odpornost proti klaritromicinu. V primeru odpornosti so klaritromicin zamenjali z metronidazolom izkustveno (22). Primarna odpornost proti metronidazolu je bila najverjetneje razlog, da je bila uspešnost usmerjenega zdravljenja v tej raziskavi nižja od ostalih in je znašala 91 % (PP-analiza).

Prilagoditev zdravljenja glede na polimorfizem CYP2C19 so kot dodatni način personalizacije uporabili v dveh raziskavah *Furuta s sod.* in *Zhou s sod.* Zaradi premajhnega števila zajetih raziskav, ki bi obravnavale ta pristop, ne moremo sklepati na njegovo učinkovitost. Do sedaj objavljene metaanalize o vplivu polimorfizma CYP2C19 na uspeh zdravljenja kažejo, da polimorfizem CYP2C19 vpliva na uspeh zdravljenja s standardno trotirno shemo le ob uporabi omeprazola in lansoprazola, ne vpliva pa pri uporabi esomeprazola in rabeprazola (27,28).

Izkustvene sheme zdravljenja. V raziskavah, ki smo jih vključili v sistematični pregled, so razen ene za izkustveno zdravljenje uporabili standardno trotirno terapijo, ki je zajemala kombinacijo ZPČ in dveh antibiotikov, od katerih je bil prvi vedno klaritromicin, drugi pa se je razlikoval glede na geografsko regijo raziskave. V italijanskih raziskavah so uporabili imidazolni preparat (tj. metronidazol ali tinidazol), medtem ko so v španski in azijskih raziskavah namesto imidazola uporabili amoksicilin. V smernicah Maastricht IV priporočajo, da začetno izkustveno zdravljenje prilagodimo lokalni stopnji primarne odpornosti proti klaritromicinu (29). V predelih z nizko stopnjo odpornosti (<20 %) za začetno zdravljenje priporočajo standardno trotirno terapijo, pri čemer je kombinacija ZPČ, klaritromicina in metronidazola enakovredna kombinaciji ZPČ, klaritromicina in amoksicilina. V predelih z visoko stopnjo odpornosti (>20 %) za začetno zdravljenje priporočajo štiriterno zdravljenje, in sicer klasično štiriterno shemo s kombinacijo ZPČ, metronidazola, tetraciklina in bizmuta ali novejšo štiriterno shemo s kombinacijo ZPČ, klaritromicina, metronidazola in amoksicilina. Glede trajanja zdravljenja jasnih priporočil ni, vendar ugotavljajo, da z 10- do 14-dnevnim zdravljenjem stopnjo uspešnosti izboljšamo za 5 % v primerjavi s 7-dnevnim zdravljenjem. V slovenskih smernicah za prvo linijo zdravljenja priporočajo 7-dnevno standardno trotirno shemo s kombinacijo ZPČ, amoksicilina in klaritromicina, kadar bolnik v preteklosti ni prejemal makrolidnih antibiotikov ali kombinacijo ZPČ, amoksicilina in metronidazola, kadar je makrolidne antibiotike v preteklosti prejemal (30). Štiriterno shemo (ZPČ, amoksicilin, klaritromicin in tinidazol) so uporabili samo v raziskavi *Zhou s sod.*, zato smo jo iz metaanalize

izključili (24). Poleg tega se je ta raziskava razlikovala tudi po stopnji odpornosti proti antibiotikom, saj je bila postavljena v okolje z izredno visoko primarno odpornostjo proti klaritromicinu (49 %), metronidazolu (66 %) in obema antibiotikoma (35 %). Glede na stopnjo dvojne odpornosti, je uspeh izkustvenega zdravljenja nad 87 % (PP-analiza) več kot presenetljiv. V ostalih raziskavah je bila odpornost proti klaritromicinu bolj homogena in se je z izjemo japonske raziskave *Furute s sod.* gibala med 10–22 %, torej podobno kot znaša odpornost proti klaritromicinu v našem okolju (16,31). Zanimivo in pričakovano je bila uspešnost izkustvenega zdravljenja manjša pri višji odpornosti proti klaritromicinu in metronidazolu, kar je vidno predvsem pri primerjavi rezultatov *Cosme s sod.* in *Furute s sod.* (Tabela 1) (20,21).

Stroškovna učinkovitost usmerjenega zdravljenja. V vsakodnevni klinični praksi prednjači mnenje, da je usmerjeno zdravljenje mnogo dražje kot izkustveno (30). To je tudi eden glavnih argumentov, ki ga poudarjajo nasprotniki usmerjenega zdravljenja. Cenovni vidik in stroškovno učinkovitost usmerjenega načina zdravljenja so raziskovali v treh vključenih raziskavah (19–21). Nasprotno od pričakovanja so vse tri raziskave potrdile, da so stroški obeh režimov zdravljenja med seboj primerljivi oz. so stroški usmerjenega zdravljenja do uspešne eradikacije bakterije skupno gledano celo nižji. V raziskavi *Romano s sod.* so v stroškovni analizi upoštevali veliko spremenljivk: stroške obiska pri zdravniku, endoskopije z biopsijo, hitrega ureaznega testa, histologije, kulture z antibiogramom, urea dihalnega testa in stroške uporabljenih zdravil. Izkazalo se je, da so v usmerjeni shemi prihranili 5 USD na bolnika. Tudi v raziskavi *Furuta s sod.* so izračunali stroške od začetka diagnosticiranja do uspešne eradikacije

in ugotovili, da so stroški zdravljenja v skupini z izkustvenim zdravljenjem znašali 669 USD, medtem ko so v skupini z usmerjenim zdravljenjem znašali 657 USD. Najbolj so se stroški zdravljenja v prid usmerjenemu zdravljenju razlikovali v raziskavi *Cosme s sod.* in sicer 571 USD za usmerjeno in 667 USD za izkustveno zdravljenje. Zagotovo velja biti previden pri neposredni preslikavi teh rezultatov v naše klinično okolje in naš sistem obračunavanja zdravstvenih storitev, vsekakor pa nakazujejo, da je potrebno v izračun stroškovne učinkovitosti vključiti veliko število dejavnikov. Natančni model z možnostjo preslikave v katero koli klinično okolje sta prva predstavila *Breuer in Graham*, ki ugotavljata, da stroški ne smejo biti edino merilo za uveljavitev določenega načina zdravljenja in je potreben celostni pristop (32).

Potrebujemo še več dokazov? V do sedaj objavljenih metaanalizah uporabe usmerjenega zdravljenja okužbe s *H. pylori* v različnih kliničnih kontekstih so podobno kot v naši ugotavljali superiornost 7- do 10-dnevnega usmerjenega zdravljenja v primerjavi z izkustvenim pristopom za prvo linijo zdravljenja (32–34). Kljub temu večinoma zaključujejo, da so dokazi za široko podporo usmerjenemu zdravljenju nezadostni. Na drugi strani se postavlja resno vprašanje, na kakšen način pridobiti več boljših dokazov na etični način. V vsaki populaciji, ki vsebuje tudi odporne izolate, bo namreč usmerjeno zdravljenje vedno doseglo boljše rezultate kakor zdravljenje na slepo. Zato takšne raziskave niso etično sprejemljive, saj kontrolno skupino zavestno izpostavijo zdravljenju z manj učinkovitimi antibiotiki (35). Glede usmerjenega zdravljenja v drugi liniji (tj. po enem ali več neuspešnih zdravljenjih) je v svetovni literaturi manj uporabnih podatkov. V naši razi-

skavi smo se usmerjenemu zdravljenju v drugi liniji namenoma izognili. Kljub temu evropske in slovenske smernice priporočajo usmeritev zdravljenja glede na antibiogram po enem ali več neuspešnih poskusih (29,30). Osnovni problem izbire antibiotikov v tem primeru je, da je bakterija proti vsem že razvila odpornost. To lahko jasno vidimo na primeru podatkov o sekundarni odpornosti, v katere so vključeni sevi prej neuspešno zdravljenih bolnikov. Sekundarna odpornost proti klaritromicinu, metronidazolu in dvojna odpornost so v tej skupini 87 %, 82 % in 74 %. Poleg tega je v tem primeru visoka tudi odpornost proti levofloksacinu, ki znaša 20 %, kar dodatno zaplete možnost izbire ustreznih antibiotikov za zdravljenje. Ustreznih antibiotikov pri teh bolnikih enostavno ni več ali pa so v našem okolju težko dostopni (31). Podobne visoke odstotke sekundarne odpornosti ugotavljajo tudi v drugih kliničnih okoljih (15).

Naš sistematični pregled in metaanaliza ima nekatere omejitve. Stranskih učinkov zdravljenja nismo sistematično primerjali, saj so jih poudarjale samo 3 raziskave. Ker so večino oseb, vključenih v metaanalizo, zdravili enako dolgo in z dvema antibiotikoma, ni pričakovati, da bi bili stranski učinki v kateri koli skupini pogostejši. Kar seveda ne velja pri zdravljenju s tremi ali več antibiotiki, pri katerem lahko pride do seštevanja ali celo pomnoževanja stranskih učinkov. V metaanalizo smo poleg prospektivnih randomiziranih raziskav vključili tudi

eno retrospektivno raziskavo, ki so na splošno bolj podvržene metodološkim pristranostim. Usmeritev zdravljenja v treh raziskavah ni bila popolna, saj so v teh raziskavah dvojno odporne izolate zdravili samo z enim učinkovitim antibiotikom, kar je oslabilo pozitivni učinek usmerjenega zdravljenja. V dveh raziskavah sistematičnega pregleda in eni raziskavi metaanalize so zdravljenje prilagodili genotipu gostitelja. Stroškovna analiza usmerjenega zdravljenja je bila opravljena samo v treh primerih, in sicer v dveh evropskih in eni japonski raziskavi, zato rezultatov ne moremo enostavno prenesti v naše klinično okolje.

Zaključek

Po analizi osmih raziskav lahko zaključimo, da je usmerjeno zdravljenje okužbe z bakterijo *H. pylori* bolj uspešno in cenejše kot izkustveno zdravljenje s standardno trotirno shemo zdravljenja. Potrebno je pripraviti klinično pot, ki bo vsebovala natančen diagnostično-terapevtski algoritem in ga sistematično in prospektivno ovrednotiti tako glede uspešnosti zdravljenja kakor tudi glede finančne vzdržnosti in prednosti, ki jih prinaša za bolnike. V pregledanih raziskavah nismo našli dovolj dokazov za usmerjanje zdravljenja na podlagi polimorfizma CYP2C19; vendar bi bilo smiselno za dokončno potrditev tega zaključka pridobiti podatke iz lokalnega okolja.

Literatura

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. 1984; 1 (8390): 1311-5.
2. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med. 2002; 347 (15): 1175-86.
3. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Rev. 2006; 19 (3): 449-90.
4. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. Lancet. 1988; 2 (8626-8627): 1437-42.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1994; 61: 1-279.

6. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65 (2): 87–108.
7. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer.* 2015; 136 (2): 487–90.
8. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (6): 607–15.
9. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015; 64 (9): 1353–67.
10. Graham DY, Lee Y-C, Wu M-S. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12 (2): 177–86.
11. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut.* 2010; 59 (8): 1143–53.
12. Megraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20 (2): 280–322.
13. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010; 39 (3): 465–80.
14. Dolinar U, Plut S, Štabuc B, Homan M, Tepeš B, Jeverica S. Primary and secondary resistance of *Helicobacter pylori* in Slovenia, 2011–2014. 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2015 April 25–28; Copenhagen, Denmark. Available from: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/.
15. Wueppenhorst N, Draeger S, Stueger H-P, Hombmaier B, Vorreiter J, Kist M, et al. Prospective multicentre study on antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69 (11): 3127–33.
16. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, López-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut.* 2012; 62 (1): 34–42.
17. Romano M, Iovene MR, Montella F, Vitale LM, De Simone T, Del Vecchio Blanco C. Pretreatment antimicrobial-susceptibility testing in the eradication of *H. pylori* infection. *Am J Gastroenterology.* 2000; 95 (11): 3317–8.
18. Toracchio S, Cellini L, Di Campli E, Cappello G, Malatesta MG, Ferri A, et al. Role of antimicrobial susceptibility testing on efficacy of triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14 (12): 1639–43.
19. Romano M, Marmo R, Cuomo A, De Simone T, Mucherino C, Iovene MR, et al. Pretreatment antimicrobial susceptibility testing is cost saving in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2003; 1 (4): 273–8.
20. Furuta T, Shirai N, Kodaira M, Sugimoto M, Nogaki A, Kuriyama S, et al. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori*. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81 (4): 521–8.
21. 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 (4): 379–83.
22. Lee HJ, Kim JI, Cheung DY, Kim TH, Jun EJ, Oh J-H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* according to 23S ribosomal RNA point mutations associated with clarithromycin resistance. *J Infect Dis.* 2013; 208 (7): 1123–30.
23. Park C-S, Lee S-M, Park C-H, Koh H-R, Jun C-H, Park S-Y, et al. Pretreatment antimicrobial susceptibility-guided vs. clarithromycin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in a region with high rates of multiple drug resistance. *Am J Gastroenterology.* 2014; 109 (10): 1595–602.
24. Zhou L, Zhang J, Song Z, He L, Li Y, Qian J, et al. Tailored versus triple plus bismuth or concomitant therapy as initial *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial. *Helicobacter.* 2015; 21 (2): 91–9.
25. Vujasinović M, Jeverica S, Robač N, Dolinar U, Tepeš B. Outcome of treatment for *Helicobacter pylori* infection in the Carinthian region. *Zdrav Vestn.* 2014; 83 (1): 36–44.
26. Oleastro M, Ménard A, Santos A, Lamouliatte H, Monteiro L, Barthélémy P, et al. Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol.* 2003; 41 (1): 397–402.
27. Tang H-L, Li Y, Hu Y-F, Xie H-G, Zhai S-D. Effects of CYP2C19 Loss of function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS ONE.* 2013; 8: e62162.
28. Zhao F, Wang J, Yang Y, Wang X, Shi R, Xu Z, et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter.* 2008; 13 (6): 532–41.
29. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012; 61 (5): 646–64.
30. Tepeš B, Štabuc B. Slovenian society for gastroenterology and hepatology guidelines on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Zdrav Vestn.* 2011; 80 (9): 647–56.
31. Jeverica S, Plut S, Štabuc B. Mikrobiološka diagnostika okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* – ali jo znamo pravilno uporabiti? *Med Razgl.* 2015; 54 Suppl 7: 127–34.
32. 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 (3): 725–9.
33. Wenzhen Y, Yumin L, Quanlin G, Kehu Y, Lei J, Donghai W, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med.* 2010; 49 (12): 1103–9.

34. López-Góngora S, Puig I, Calvet X, Villoria A, Baylina M, Muñoz N, et al. Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70 (9): 2447–55.
35. Graham DY. Avoiding unethical *Helicobacter pylori* clinical trials: susceptibility-based studies and probiotics as adjuvants. *Helicobacter.* 2015; 20 (5): 321–5.