

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANJA FIC

USPEŠNOST ERADIKACIJE OKUŽBE Z BAKTERIJO  
HELICOBACTER PYLORI MERJENE Z DIHALNIM TESTOM

DIPLOMSKA NALOGA  
UNIVERZITENI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2010

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANJA FIC

USPEŠNOST ERADIKACIJE OKUŽBE Z BAKTERIJO  
HELICOBACTER PYLORI MERJENE Z DIHALNIM TESTOM

EFFECTIVENESS OF HELICOBACTER PYLORI  
ERADICATION THERAPY MEASURED WITH UREA  
BREATH TEST

DIPLOMSKA NALOGA  
UNIVERZITENI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2010

Diplomsko nalogo sem opravljala na Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo v Ljubljani pod mentorstvom prof. dr. Joška Osredkarja, mag. farm., višjega svetnika in somentorstvom prof. dr. Boruta Štabuca, dr.med. Dihalni test s sečnino so opravili na Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo v Ljubljani.

Zahvaljujem se mentorju in somentorju za vodenje in pomoč pri izdelavi diplomske naloge.

**Izjava**

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Joška Osredkarja, mag. farm., višjega svetnika.

## VSEBINA

|  |    |
|--|----|
| VSEBINA.....                                   | 3  |
| KAZALO SLIK IN TABEL.....                      | 5  |
| POVZETEK .....                                 | 6  |
| ABSTACT.....                                   | 7  |
| SEZNAM OKRAJŠAV.....                           | 8  |
| 1. UVOD .....                                  | 9  |
| 1.1. ŽELODEC .....                             | 9  |
| FIZIOLOGIJA ŽELODČNEGA IZLOČANJA .....         | 12 |
| DEJAVNIKI OKVARE IN ZAŠČITE SLUZNICE.....      | 13 |
| 1.2. HELICOBACTER PYLORI.....                  | 15 |
| EPIDEMIOLOGIJA.....                            | 15 |
| MIKROBIOLOŠKE ZNAČILNOSTI IN ŠKODLJIVOST ..... | 16 |
| 1.3. KLINIČNA SLIKA .....                      | 18 |
| 1.4. PATOGENEZA.....                           | 19 |
| GASTRITIS.....                                 | 20 |
| PEPTIČNA RAZJEDA .....                         | 20 |
| RAZJEDA NA DVANAJSTNIKU .....                  | 21 |
| ŽELODČNA RAZJEDA.....                          | 22 |
| RAK .....                                      | 23 |
| MALT.....                                      | 23 |
| 1.5. NAČINI PRENOSA OKUŽBE .....               | 23 |
| 1.6. VPLIVI NA OKUŽBO .....                    | 24 |
| 1.7. DIAGNOSTIKA OKUŽBE.....                   | 25 |
| 1.8. GASTROSKOPIJA.....                        | 29 |
| 1.9. ZDRAVLJENJE .....                         | 30 |
| OBRAVNAVA BOLNIKOV .....                       | 30 |
| KAKO ZDRAVITI.....                             | 32 |
| SVETOVNA PRIPOROČILA .....                     | 32 |

|   |    |
|---|----|
| PRIPOROČILA V SLOVENIJI .....   | 33 |
| RAZLOGI ZA NEUSPEH ZDRAVLJENJA .....  | 34 |
| 1.10. ODPORNOST <i>H.PYLORI</i> NA PROTIMIKROBNE UČINKOVINE V SLOVENIJI ..... | 35 |
| 1.11. BIZMUT .....  | 35 |
| 1.12. PROBIOTIKI IN <i>HELICOBACTER PYLORI</i> .....                          | 36 |
| 1.13. RAZVOJ CEPIVA .....   | 36 |
| 2. NAMEN DELA .....   | 37 |
| 3. METODE .....   | 38 |
| 3.1. DIHALNI TEST S SEČNINO .....   | 38 |
| FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI .....  | 38 |
| FARMAKOKINETIČNE LASTNOSTI .....  | 39 |
| POSTOPEK .....  | 40 |
| PODROBNOSTI TESTIRANJA IN ANALIZE VZORCEV IZDIHANEGA ZRAKA .....              | 40 |
| TOKSIKOLOGIJA <sup>13</sup> C .....   | 42 |
| 3.2. STATISTIČNA ANALIZA – test hi-kvadrat .....                              | 42 |
| 3.3. PRIDOBIVANJE PODATKOV .....  | 43 |
| 4. REZULTATI .....  | 44 |
| 5. RAZPRAVA .....   | 51 |
| 6. SKLEP .....  | 55 |
| 7. LITERATURA .....   | 56 |

## KAZALO SLIK IN TABEL

|  |    |
|--|----|
| Slika 1 - anatomija želodca.....   | 9  |
| Slika 2 – parietalna celica.....   | 10 |
| Slika 3 – spodbujevalni in zaviralni mehanizmi želodčnega izločanja.....         | 13 |
| Slika 4 - razgradnja sečnine z ureazo .....                                      | 17 |
| Slika 5 – Možni izidi okužbe z bakterijo <i>H.pylori</i> .....                   | 19 |
| Slika 6 – Endoskopija.....   | 29 |
| Slika 7 – Priporočila za obravnavo bolnikov s dispepsijo .....                   | 31 |
| Slika 8 – test INFAI.....  | 38 |
| Slika 9 – pot sečnine pri okuženih po zaužitju .....                             | 39 |
| Slika 10 – postopek testiranja dihalnega testa .....                             | 41 |
| Slika 11– uporabljene sheme zdravljenja .....                                    | 46 |
| Slika 12 – Prvo zdravljenje.....   | 46 |
| Slika 13 – Drugo zdravljenje .....   | 47 |
| Slika 14 – zdravljenje z ostalimi shemami .....                                  | 47 |
| Slika 15 – uspešnost ozdravitve bolnikov .....                                   | 48 |
| Slika 16 – uspešnost prve terapije .....   | 48 |
| Slika 17 – skupna uspešnost vseh terapij.....                                    | 48 |
| Slika 18 – uspešnost posameznih shem zdravljenja .....                           | 49 |
| Slika 19 – neuspešnost posameznih shem zdravljenja.....                          | 50 |
| <br>   |    |
| Enačba 1 – razgradnja testne sečnine .....                                       | 28 |
| Enačba 2 – presnova <sup>13</sup> C-sečnine z ureazo .....                       | 38 |
| <br>   |    |
| Tabela I – Lastnosti <i>H.pylori</i> , ki dovoljujejo kolonizacijo želodca ..... | 18 |
| Tabela II – število, delež in uspešnost posameznih terapij .....                 | 45 |

## POVZETEK

Okužba z *Helicobacter pylori* je najpogostejša okužba pri ljudeh, saj je z njo okužena več kot polovica človeštva. Po začetnem dvomu glede pomena te bakterije velja danes za glavnega povzročitelja sprememb v želodčni sluznici. Nesporno ima *Helicobacter pylori* najpomembnejšo vlogo pri patogenezi ulkusne bolezni želodca in dvanajstnika ter pri kroničnem gastritisu, pomembno vlogo pri nizkomalignem B limfomu tipa MALT in nastanku raka želodca, s čimer je povezan tudi pomen odstranitve te bakterije.

Obstaja več možnosti diagnostike in preverjanja uspešnosti izkoreninjenja bakterije, toda v ospredje vse bolj prihajajo neinvazivne metode, kot je dihalni test s sečnino, saj ni potrebna gastroskopija. Pri zdravljenju uporabljamo kombinacijo treh zdravil: dveh protimikrobnih učinkovin in zaviralca protonske črpalke. Uspešnost zdravljenja je danes večinoma nižja od 80%. Razlogi za zniževanje uspešnosti zdravljenja so predvsem pojav odpornosti bakterije na protimikrobna zdravila in slabo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju.

Namen naše raziskave je bilo ugotoviti, katere sheme se največkrat predpisujejo za zdravljenje ter v kakšnem vrstnem redu, kakšna je njihova uspešnost ter kako pogosto se zdravniki odločajo za antibiogram oz. v kolikšni meri se držijo priporočenih smernic. Naredili smo retrospektivno študijo in zbrali izvide dihalnega testa s sečnino pri vseh bolnikih, pri katerih je bil test pozitiven med letoma 2001 in 2009. To so bili dihalni testi, ki so bili opravljeni na Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo v Ljubljani. Zdravniki teh bolnikov so nam posredovali sheme zdravljenja, ki so jih pri določenem pacientu predpisali. Povratno informacijo od zdravnikov smo dobili za 132 bolnikov oz. za 201 shemo zdravljenja.

Pri 38 bolnikih bakterije niso uspeli izkoreniniti, 94 bolnikov (71,2%) pa je bilo uspešno ozdravljenih. Ugotovili smo, da so se najpogosteje predpisovale sheme, ki vsebujejo dve izmed treh ključnih protimikrobnih učinkovin (amoksicilin, klaritromicin, metronidazol), kar je v skladu s smernicami. Rezultati so nam pokazali, da je bila najuspešnejša terapija tista, ki je tudi priporočena kot prva po smernicah (amoksicilin + klaritromicin + zaviralec protonske črpalke), toda po pogostosti predpisovanja je bila šele na tretjem mestu. Druga najuspešnejša (metronidazol + klaritromicin + zaviralec protonske črpalke) pa je bila tista, ki je v smernicah tudi priporočena kot druga terapija. Iz tega smo ugotovili, da so smernice ustrezne, toda problem je naraščajoča odpornost bakterije na protimikrobne učinkovine. Nobena terapija namreč ni presegla 60% uspešnosti. Poleg tega pa so bili pacienti preredko napoteni na antibiogram.

Smiselno bi bilo razmisliti o ponovni uvedbi zdravil z bizmutom v terapijo, bolnikom pa bi morali vedno svetovati tudi uživanje probiotikov ob terapiji.

Najverjetneje smo pri izkoreninjenju bakterije *Helicobacter pylori* prišli do točke, ko bo potrebno ponovno premisliti o obstoječih priporočilih zdravljenja. Glede na vse večjo stopnjo odpornosti in dejstvo, da novih antibiotikov za zdravljenje okužbe s to bakterijo ni na vidiku, menimo, da je prav spremljanje odpornosti bakterije in učinkovitosti zdravljenja ena izmed tistih točk, ki jim moramo v prihodnosti nameniti večjo pozornost in več sredstev.

## ABSTRACT

*Helicobacter pylori* is one of the most common human infection, since it has infected more than half of humanity. After initial doubts about the importance of this bacteria, it is now considered the main agent for changes in the gastric mucosa. Unquestionably the most important role of *Helicobacter pylori* is in the pathogenesis of gastric and duodenal ulcer as well as in chronic gastritis. It also has an important role in MALT lymphoma and gastric cancer, which is related to the importance of removal of this bacteria. There are several possibilities for the diagnosis and follow-up after treatment, but the emphasis is on upcoming non-invasive methods, such as urea breath test, where gastroscopy is not necessary. Regimen used in the treatment is the combination of three drugs: two antimicrobial substances and proton pump inhibitor. Eradication rates are now mostly below 80%. Reasons for the lower performance of treatment are primarily the resistance of bacteria to antimicrobial substances and poor patient compliance. The purpose of our study was to determine which regimens are usually prescribed to treat and in what order, what is their success and how often the doctors are choosing antibiogram and to what extent are they holding to recommended guidelines. We made a retrospective study and collected test results of urea breath test in all patients whose test was positive between 2001 and 2009. These were breath tests which were carried out at the Institute of Clinical Chemistry and Biochemistry in Ljubljana. Physicians of these patients have provided us with treatment regimen, which was prescribed for each particular patient. We have received feedbacks from physicians of 132 patients and 201 treatment plans.

They have failed to eradicate the bacteria in 38 patients, 94 patients (71.2%) were successfully cured. We found that the most frequently prescribed schemes were those, containing two of the three key antimicrobial substances (amoxicillin, clarithromycin, metronidazole), which is in accordance with the guidelines. The results have shown us that the most effective therapy was the one recommended as the first while following the guidelines (amoxicillin + clarithromycin + proton pump inhibitor), but the frequency of prescribing this therapy was only in third place. The second most successful (metronidazole + clarithromycin + proton pump inhibitor) was the one that is recommended as second in the guidelines. We found that the guidelines are adequate based on above results, but the problem is the growing antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*. No therapy prescribed has exceeded 60% performance rating. In addition, the patients were too rarely referred to antibiogram.

It would be reasonable to consider reintroducing bismuth medications in the therapy, but patients should always be advised to use probiotics with therapy.

We have probably got to the point where we should rethink the current treatment recommendations in the eradication of *Helicobacter pylori*. Given the increasing level of antimicrobial resistance and the fact that new antibiotics for treatment with this bacteria are not on the horizon, we believe that it is necessary to monitor the resistance of the bacteria. The effectiveness of treatment is also one of the main points on which we must pay more attention and resources in the future.



## SEZNAM OKRAJŠAV

CagA – citotoksični protein

CCK – holecistokinin

COX – encim ciklooksigenaza

*H.pylori* – *Helicobacter pylori*

H2 antagonist – antagonisti na receptorjih za histamin H2

ECL – enterokromafinim celicam podobne celice

ELISA – (enzyme linked immunosorbent assay;) encimski imunski test

GRP – (Gastrin-releasing peptide;) gastrin sproščujoči hormon

MALT – (Mucosa associated lymphoid tissue;) nizkomaligni B-celičnim limfom želodca

NSAR – (nesteroidni antirevmatiki;) nesteroidna protivnetna zdravila

PCR – (Polymerase chain reaction;) verižna reakcija s polimerazo

PG – prostaglandin

SST – somatostatin

Th1/Th2 – imunski odgovor, posredovan z celicami T – pomagalkami, tip 1 ali 2

VacA – vakuolizirajoči eksotoksin

ZPČ – zaviralec protonske črpalke

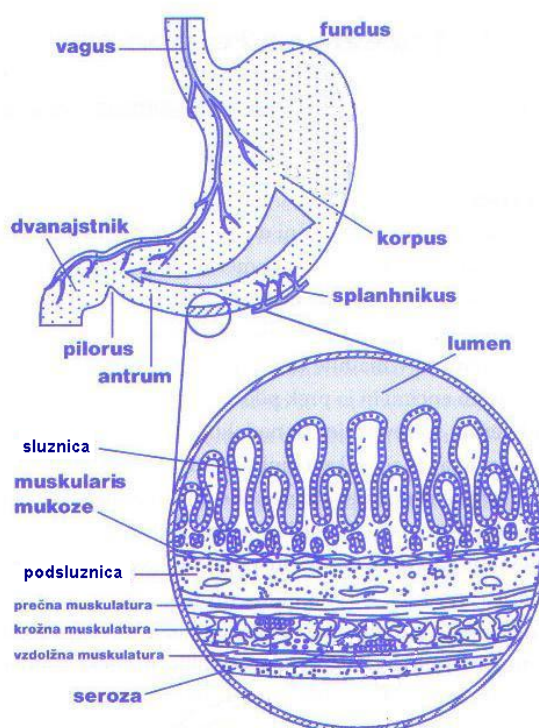
# 1. UVOD

## 1.1. ŽELODEC

Želodec je najširši del prebavne cevi. Leži med požiralnikom in dvanajstnikom in ima obliko črke J. Je mišični organ, ki sprejema hrano in tekočino iz požiralnika, jo premeša s prebavnimi sokovi v himus in sprošča v dvanajstnik. Oblika in velikost se spreminjata in sta odvisni od količine zaužite hrane ali tekočine, mišičnega tonusa, starosti, telesne konstitucije in tudi telesne nege.

Po histoloških in fizioloških značilnostih želodec delimo v fundus, korpus, antrum in pilorus. Konča se z mišičnim vratarjem – pilorusom, za katerim se začneja dvanajstnik.

Zunanjo plast želodčne stene tvori seroza. Mišično steno želodca sestavljajo tri plasti gladkih mišic. Zunanja poteka vzdolžno, srednja krožno, notranja plast pa je poševna in ni vedno razvita po vsej površini. V mišičnem sloju leži Auebachov živčni pletež. Med mišičnim slojem in želodčno sluznico se nahaja podsluznica, ki jo sestavlja vezivno tkivo in številne kapilare, vene in mezgovnice. Notranji sloj sluznice sestavljajo različne žlezne celice.



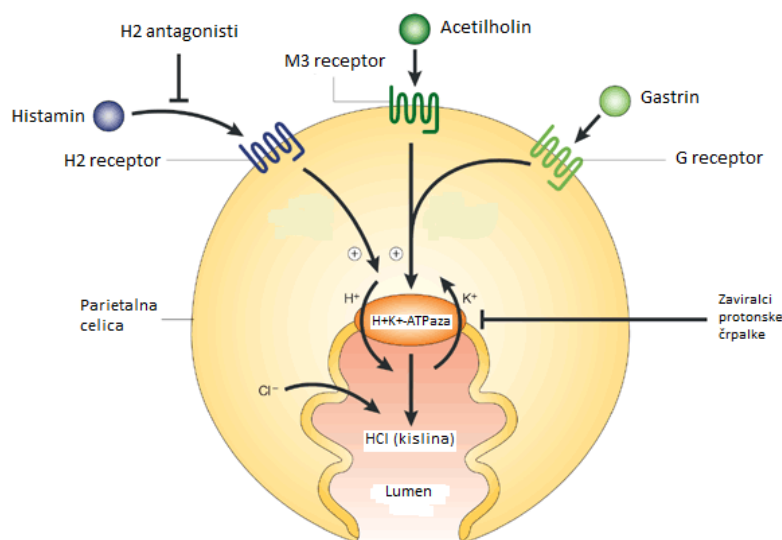
Slika 1 - anatomija želodca (1)

Želodec opravlja številne naloge:

- Je skladišče zaužite hrane in tekočine ter izločkov, ki jih sam ustvarja.
- V želodcu se začne priprava hrane na absorpcijo. Hrana se meša z prebavnimi sokovi in pilorus jo v majhnih odmerkih spušča naprej v črevo, kjer se prebava nadaljuje in poteka absorpcija.
- Izloča solno kislino (HCl), ki ima baktericidno delovanje. Potrebna je tudi za normalno absorpcijo železa in omogoča pretvorbo pepsinogena v aktivni pepsin, ki razgrajuje beljakovine.
- Izloča pepsinogen, lipolitične lipaze, intrinzični faktor in številne enterohormone (gastrin, somatostatin, histamin, serotonin, leptin in grelin).
- Iz njega izhajajo signali za lakoto in sitost (ghrelin in leptin) (1).

V uravnavanju izločanja želodčne kisline sodelujejo štiri vrste celic. Parietalne, celice G, celice D, celice ECL ter živčni končiči X.možganskega živca vagusa in intramuralnega živčnega pleteža v prebavni cevi (2).

**Parietalne celice** izločajo želodčno kislino in intrinzični faktor. Locirane so pretežno v želodčnem fundusu in korpusu. Izločanje želodčne kisline je odvisno od števila parietalnih celic (parietalne celične mase). Tako je pri povečani parietalni masi želodčne kisline preveč (hipersekreција), pri zmanjšani (atrofiji želodčne sluznice) pa je kisline premalo ali nič (hiposekreција ali aklorhidrija). V teh celicah je lokaliziran encim  $H^+K^+$  ATP-aza, prisotni so receptorji za spojine, ki spodbujajo ali zavirajo izločanje HCl: za histamin (H2), acetilholin (muskarinski M3), gastrin (G), somatostatin (SST-2), GRP (GLP-1) in prostaglandin E (PGE2). Izločanje želodčne kisline je aktiven proces prehoda protonov iz parietalne celice v lumen. Z energijo, ki jo oskrbi ATP, encim  $H^+K^+$  ATP-aza izmenja protone za kalijeve ione. Zato je dobila ime **protonska črpalka**. Vezava agonistov na receptorje H2, M3, G in GLP-1 aktivira protonsko črpalko, vezava agonistov na receptorje SST-2 in PGE2 pa jo zavre (1).



Slika 2 – parietalna celica (3)

Za nastajanje kisline je odgovorno delovanje encima karboanhidraze v citosolu parietalnih celic. Karboanhidraza katalizira reakcijo med  $\text{CO}_2$  in vodo, v kateri nastaja  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , ki disociira v  $\text{H}^+$  in  $\text{HCO}_3^-$ . Ioni  $\text{H}^+$  se izločajo prek kanalikularne membrane parietalnih celic z aktivnim transportom preko protonske črpalke.  $\text{H}^+$ , izločenemu v lumen, sledi  $\text{Cl}^-$ . Na drugi strani se za vsak  $\text{H}^+$ , ki se izloči v želodčni lumen, po en karbonatni ion  $\text{HCO}_3^-$  iz parietalne celice skozi bazolateralno membrano prenese v vensko kri želodčnega krvnega obtoka (2).

**Pepsinske celice** izločajo pepsinogene, majhne količine intrinzičnega faktorja in leptin. Pepsinogeni so skupina inaktivnih proteaznih proencimov, ki se v kislem okolju aktivirajo. Natanejo aktivni pepsini, ki prebavljajo beljakovine v želodcu.

**Mukusne celice** izločajo sluz in bikarbonat. Sluz tvori tanek zaščitni sloj po celotni površini želodčne sluznice (gosta sluz, tesni stiki). Tako varuje želodec pred mehničnimi in kemičnimi poškodbami. V sebi zadržuje bikarbonat, ki nevtralizira vodikove ione in preprečuje njihov škodljivi vpliv, ko potujejo iz želodčne svetline proti sluznici (na površini celic vzdržuje pH 7, v času, ko je pH v lumnu želodca 2,2). Sluz ščiti sluznico pred škodljivim delovanjem pepsina in želodčne kisline ter deluje kot lovilec prostih kisikovih radikalov, ki se sproščajo pri vnetju.

#### **Želodčne endokrine celice – celice G, D, ECL**

Celice G izločajo gastrin, locirane pa so pretežno v antrumu. Na celični membrani imajo receptorje za somatostatin, acetilholin in GRP (gastrin releasing peptide). Gastrin je poglavitni spodbujevalec izločanja želodčne kisline. Deluje endokrino in parakrino. Na celice deluje tako, a se veže na receptor G.

Celice D izločajo somatostatin. Locirane so pretežno v fundusu in korpusu, pa tudi v antrumu. Somatostatin je poglavitni zaviralec izločanja želodčne kisline. Deluje endokrino in parakrino. Na membrani imajo receptorje za histamin ( $\text{H}_3$ ), acetilholin, sekretin, holecistokinin (CCK-1), gastrin in VIP.

Celice ECL (enterokromafinim celicam podobne celice) izločajo histamin in pankreastatin. Nahajajo se v fundusu in korpusu želodca. Tudi histamin je spodbujevalec izločanja kisline (glavni parakrini). Na membrani teh celic so receptorji  $\text{H}_3$ , G, M, SST-2, PGE2. Pri vnetju (npr. gastritisu) se največ histamina sprošča iz mastocitov, kar pa ne vpliva na fiziološke mehanizme želodčne sekrecije.

## FIZIOLOGIJA ŽELODČNEGA IZLOČANJA

Dnevno izloči želodec 1 – 1,5 litra kislega želodčnega soka. Poglavitne sestavine želodčnega soka so HCl, voda, elektroliti, glikoproteina mucin in intrinzični faktor ter encima pepsin in želodčna lipaza.

### STIMULACIJA IZLOČANJA

Želodčno sekrecijo uravnavajo centralni in periferni nevralski, endokrini in parakrini ter znotrajcelični mehanizmi. Uravnavanje sekrecije želodčne kisline je vzajemen in medsebojno odvisen proces (1).

Izločanje je natančno uravnavano s spodbujevalnimi in zaviralnimi mehanizmi in se med dnevom spreminja. Poznamo t.i. **bazalno** raven izločanja kisline (ponoči, nekaj ur po zadnjem obroku), poleg nje pa še **cefalično** (ob misli na obrok, ob vonju hrane ali ob pogledu nanjo), **gastrično** (ob vstopu hrane v želodec) ter **intestinalno** (ob vstopu himusa v tanko črevo) fazo izločanja HCl. Poleg bazalnega izločanja kisline lahko izmerimo tudi **spodbujeno** izločanje (npr. po testnem obroku) in **maksimalno** izločanje (sproženo z pentagastrinom) (2).

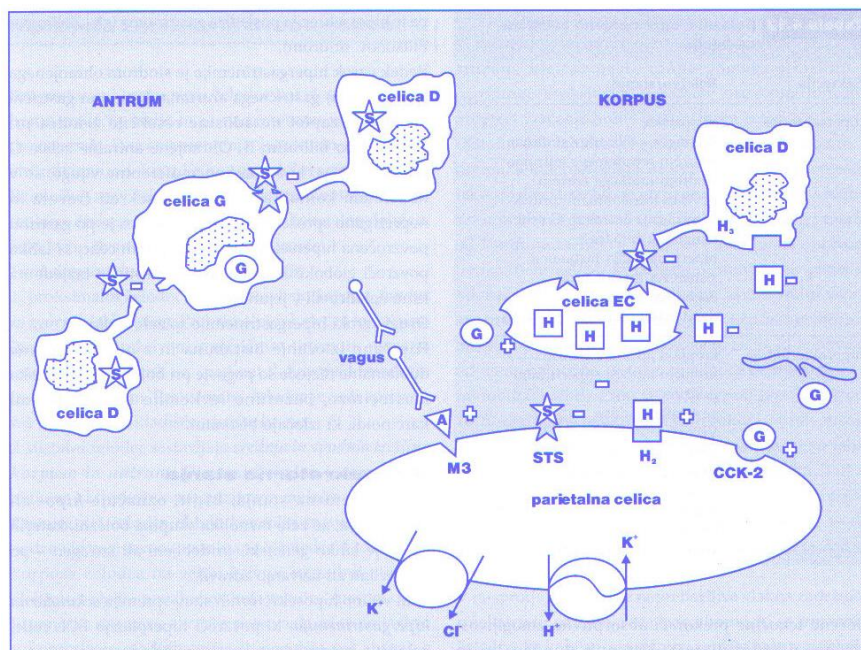
Končni izvajalci vseh spodbujevalnih poti za izločanje želodčne kisline so histamin, gastrin in acetilholin, poglavitni končni zaviralec izločanja pa je somatostatin. Poglavitna tarča vseh teh mehanizmov pa je parietalna celica.

**Acetilholin** sproščajo vlakna enteričnega pleteža po stimulaciji osrednjega živčevja – vagusa ali lokalnih refleksov (raztezanje želodca). Acetilholin spodbudi izločanje želodčne kisline neposredno z vezavo na parietalne celice in posredno prek zvišanja gastrina.

**Histamin** izločajo z acetilholinom, holecistokininom ali gastrinom spodbujene celice ECL in tkivni mastociti. Deluje parakrino. Z vezavo na receptorje H<sub>2</sub> na parietalnih celicah spodbudi izločanje želodčne kisline, z vezavo na receptorje H<sub>3</sub> na celicah D pa jo zavre.

**Gastrin** izločajo z acetilholinom ali GRP spodbujene celice G. V antrumu izločeni gastrin doseže s krvjo (endokrino delovanje) parietalne celice v želodčnem korpusu in fundusu in jih po vezavi na receptorje G neposredno spodbudi k izločanju kisline. Sočasno spodbudi k izločanju histamina še celice ECL (parakrino) in tako tudi posredno deluje na parietalke. Histamin z vezavo na receptore H<sub>3</sub> celic D zavre sproščanje somatostatina. Spodbuda vagusa za izločanje gastrina je posredna. Acetilholin, ki se sprosti iz živčnih končičev, zavre izločanje somatostatina. Posledica zmanjšanje koncentracije **somatostatina** je zmanjšanje inhibicijskega vpliva na izločanje gastrina, zato slednji poraste. Ta proces imenujemo disinhibicija. Zvečanje gastrina spodbudi tudi celice D, ki začnejo ponovno izločati somatostatin in krog medsebojnih spodbud in zavor se ponovno zavrti. Končni učinek vseh spodbujevalnih mehanizmov je večje izločanje želodčne kisline predvsem z odpravo zaviralnega delovanja somatostatina na izločanje gastrina. Poglavitni periferni spodbujevalec gastrinske sekrecije so peptidi in aromatične aminokisliline iz hrane. Na

izločanje gastrina močno vpliva tudi pH. Ko pH v želodcu pade pod 3, se sekrecija gastrina ustavi (1).



**Slika 3 – spodbujevalni in zaviralni mehanizmi želodčnega izločanja (1)**

## DEJAVNIKI OKVARE IN ZAŠČITE SLUZNICE

Vzdrževanje normalnih razmer v sluznici želodca in dvanajstnika je odvisno od ravnovesja med dejavniki, ki lahko okvarijo sluznico in dejavniki, ki sluznico ščitijo. Porušenje ravnovesja vodi v razvoj bolezni.

### DEJAVNIKI OKVARE SLUZNICE:

- **Želodčna kislina**
- **Pepsin** – Kislina katalizira aktivacijo neaktivne molekule pepsinogena v aktivni pepsin in ustvarja optimalni pH (okoli 2) za delovanje tega proteolitičnega encima. Dejavniki, ki spodbujajo izločanje kisline, večinoma spodbujajo tudi izločanje pepsina.
- ***Helicobacter pylori* (2)**
- **NSAR** – Nesteroidna protivnetna zdravila povzročajo na sluznici zgornjih prebavil škodljive učinke lokalno in sistemsko po dveh različnih, med seboj neodvisnih mehanizmi. Lokalni učinek, ker so kisline in v kislem okolju želodca neionizirane prosto difundirajo prek celičnih membran. V znotrajceličnem nevtralnem okolju disociirajo in sproščajo vodik. Tako napravijo tako acidopeptično poškodbo sluznice kot HCl. Sistemsko NSAR zavirajo nastanek prostaglandinov. Za sintezo prostaglandinov je odgovornih več vrst encima ciklooksigenaze (COX). COX1 je konstitucionalno prisotna v večini tkiv. Ob vnetju pride do indukcije izražanja drugega encima, COX2. Protivnetni učinki NSAID naj bi bili predvsem posledica njihovega zaviranja COX2, škodljivi učinki v drugih tkivih pa posledica zaviranja

COX1. NSAR so kompetitivni inhibitorji COX1, zato je njihovo škodljivo delovanje večje pri višjih odmerkih. Kar 15 - 20% bolnikov z revmatoidnim artritisom in osteoartrito, ki jemljejo NSAR, razvije erozije ali ulkus (1).

- **Kajenje** – Kajenje sicer ne zvišuje izločanja HCl, zavira pa izločanje bikarbonata v soku trebušne slinavke, kar oslabi nevtralizacijo kisline v dvanajstniku. Kajenje obenem prispeva tudi k hitrejšemu praznjenju želodca, kar dodatno zvišuje kislost v dvanajstniku. To privede do metaplazije epitelija sluznice dvanajstnika in jo naredi dovzetno za kolonizacijo s *H.pylori*, kar poveča verjetnost razvoja peptične razjede. Zmanjšuje tudi učinkovitost zdravljenja in je povezano z večjo verjetnostjo za smrtnost pri tej bolezni.
- **Alkohol** – Zavira izločanje bikarbonata, okvarja pa tudi zgradbo in obnovo epiteljskih celic.

#### DEJAVNIKI ZAŠČITE SLUZNICE:

- **Sluz** – Gosta sluz, ki pokriva površino sluznice, izločajo mukusne celice želodčnega epitelija ter želodčnih žlez. Mehanično in kemično draženje sluznice ter holinergična stimulacija spodbujata izločanje sluzi. Zelo pomemben je tudi spodbujevalni vpliv prostaglandinov E. Želodčna sluz je prisotna v dveh oblikah: v topni obliki v želodčnem soku in kot netopna plast, ki se tesno prilega površini sluzničnega epitelija. Ta sluzni gel je zelo pomemben, ker preprečuje mešanje kisle tekočine tik ob membrani epiteljskih celic. Zato je koncentracija  $H^+$  tik ob celicah bistveno nižja kot v svetlini želodca. Normalno izločanje sluzi je razmeroma stalno, delovanje proteolitičnih encimov v svetlini želodca pa sproti odceplja posamezne molekule in jih raztaplja v želodčnem soku. Sluz predstavlja tako mehansko kot tudi kemijsko oviro za difuzijo pepsinov in kisline do površine epiteljskih celic sluznice.
- **Bikarbonat** – Zaradi lokalnega izločanja  $HCO_3^-$  iz epiteljskih celic v sluznici je tik ob površini epitelija pH skoraj nevtralen, saj v sluznem gelu zaradi odsotnosti mešanja med svetlino in epitelijem nastane gradient pH. Tudi izločanje bikarbonata spodbujajo holinergična stimulacija in prostaglandini E in F, zavirajo ga pa aspirin (in druga protivnetna zdravila, ki zavirajo nastajanje prostaglandinov) in alkohol.
- **Zgradba epitelija** – Tesni stiki med epiteljskimi celicami želodčne sluznice tvorijo še eno zelo učinkovito mehansko oviro za difuzijo  $H^+$  iz želodčnega soka v notranjost sluznice. Pri tem je zelo pomembno hitro obnavljanje epiteljskih celic iz zarodnih celic v sluznici. Za vzdrževanje obnove celic in učinkovite mehanske zapreke so pomembni prostaglandini E, okvarijo pa jo lahko žolčne soli, protivnetna zdravila in alkohol.
- **Prekrvavitev sluznice** – Zaradi visoke presnovne aktivnosti in velikih zahtev po kisiku je zagotavljanje ustreznega krvnega obtoka izjemno pomembno za normalno delovanje in zaščito sluznice (2). Kri prinaša hrano in energijo za delovanje epitelnih celic in bikarbonat, ki je potreben za nevtralizacijo protonov. Odnáša pa kislino, ki difundira prek poškodovane sluznice (1).
- **Prostaglandini** – Pomembni so za normalno delovanje zaščite sluznice: pospešujejo prekrvavitev sluznice ter zagotavljajo njeno integriteto in obnovo (spodbujajo celjenje okvarjene sluznice), spodbujajo izločanje sluzi v želodcu ter bikarbonata v sluznici želodca in dvanajstnika. Poleg tega spodbujajo izločanje somatostatina iz celic D in tako zavirajo izločanje želodčne kisline (2).

## 1.2. HELICOBACTER PYLORI

Okužba s *H.pylori* je najpogostejša okužba pri ljudeh, saj je z njo okužena več kot polovica človeštva. Bakterija *H.pylori* je vpletena v nastanek aktivnih kroničnih obolenj želodčne sluznice. Ima različne patogene dejavnike in se lahko izredno gensko spreminja ter se tako prilagaja posebnim življenjskim razmeram na želodčni sluznici. Spada v skupino karcinogenih mikrobov prvega reda.

Odkritje *H.pylori* in njenega pomena pri gastroduodenalnih boleznih je eno najpomembnejših spoznanj v gastroenterologiji v zadnjih 30 letih. Po začetnem dvomu glede pomena te bakterije velja danes *H.pylori* za glavnega povzročitelja sprememb v želodčni sluznici, kar je bilo tudi formalno potrjeno leta 1994 na konferenci v ZDA in objavljeno v reviji (JAMA) (4).

Zdravnika Barry J. Marshall in J. Robin Warren sta leta 1982 z odkritjem bakterije *H.pylori*, najprej poznane kot *Campylobacter pylori* ali *pyloridis*, v bioptičnih vzorcih želodčne sluznice pri človeku in potrditvijo njene ključne etiološke vloge pri nastanku gastritisa in ulkusne bolezni želodca in dvanajstnika bistveno spremenila dotedanje pojmovanje o patogenezi in načinu zdravljenja teh bolezni. Za to odkritje sta prejela leta 2005 tudi Nobelovo nagrado. Z odkritjem bakterijskega povzročitelja se je pokazala možnost vzročnega zdravljenja. Te bolezni so pričeli zdraviti tudi z antimikrobnimi zdravili. Nesporno ima *H.pylori* najpomembnejšo vlogo pri patogenezi ulkusne bolezni želodca in dvanajstnika ter pri kroničnem gastritisu, pomembno vlogo pri nizkomalignem B limfomu tipa MALT in nastanku raka želodca, s čimer je povezan tudi pomen odstranitve te bakterije. Z odstranitvijo te bakterije se odstotek ozdravitve zviša prek 90%, tveganje za ponovni pojav bolezni pa se zniža tudi pod 10% (5).

Zelo verjetno okužba ni etiološko povezana s simptomi funkcijske dispepsije. Večina bolnikov s kronično razjedo na želodcu in dvanajstniku ter nekatere bolnike z limfomom MALT lahko pozdravimo samo z ustreznim antimikrobnim zdravljenjem. Tako privarčujemo znatna sredstva v zdravstveni blagajni in pred to boleznijo rešimo številne bolnike. Po drugi strani pomeni nepravilno zdravljenje veliko potrato denarja, ter razvoj odpornosti na protimikrobne učinkovine pri bakteriji *H.pylori* in pri drugih bakterijah (4).

## EPIDEMIOLOGIJA

Okužba z bakterijo *H. pylori* je ena najpogostejših okužb pri ljudeh, ki spremlja človeštvo že iz pradavnine, saj so že pri več tisoč let starih mumijah odkrili okužbo z njo in z dokazovanjem genetskih značilnosti te bakterije so lahko tudi zasledovali, od kod in kam so se ljudje preseljevali (6).

Okužba s *H.pylori* se pojavlja pri 40-50% populacije v razvitih državah in pri 80-90% populacije v državah v razvoju. Pojavnost okužbe je za razviti svet ocenjena na 0,5% letno, za države v razvoju pa 3-10% letno (7).



V nerazvitem svetu se večina prebivalstva okuži že v otroštvu. Na stopnjo okuženosti vplivajo ob socialno-ekonomskem statusu še z njim povezana razlika v bivalnem standardu in osebni higieni, oskrba s kakovostno pitno vodo in možnostjo mešanja fekalij z viri pitne vode ter uporaba fekalij pri pridelavi hrane (1). Tudi v razvitih državah je okuženost večja med revnejšimi sloji. Odrasli se v razvitih državah redko okužijo z *H.pylori*. Višja stopnja okuženosti z bakterijo v razvitem svetu pri starejši populaciji je po vsej verjetnosti bolj posledica slabih higiensko-epidemioloških in ekonomskih razmer tega prebivalstva v mladosti kot pa velikega letnega tveganja okužbe v odrasli dobi. Pri večini je okužba dosmrtna, redke izjeme spontano ozdravijo.

Podatki iz leta 1991 kažejo, da je bilo v Sloveniji v starostni skupini do 20 let pozitivnih 38% preiskovanih serumov. Vrh prekuženosti je bil v starostni skupini med 30. in 39.letom, saj je bilo pozitivnih kar 73,5% preiskovanih serumov. Med vsemi serumi (242 zdravih preiskovancev) je imelo 51,6% testiranih protitelesa proti *H. pylori* (4). Čeprav je okuženih veliko ljudi, pa le nekateri razvijejo klinično sliko (1).

Epidemiološki dejavniki, kot so starost bolnikov, socialno-ekonomski status in bivalne razmere so dejavniki tveganja za okužbo s *H. pylori*. Bakterija je 'in vitro' občutljiva na številna antimikrobna zdravila: amoksicilin, makrolide, nitrofurane, tetracikline, aminoglikozide, imidazole (metronidazol, tinidazol), kinolone, rifampicin in tudi bizmutove soli. Vendar občutljivost 'in vitro' ni vedno porok za klinično uspešnost in izkoreninjenje (5).

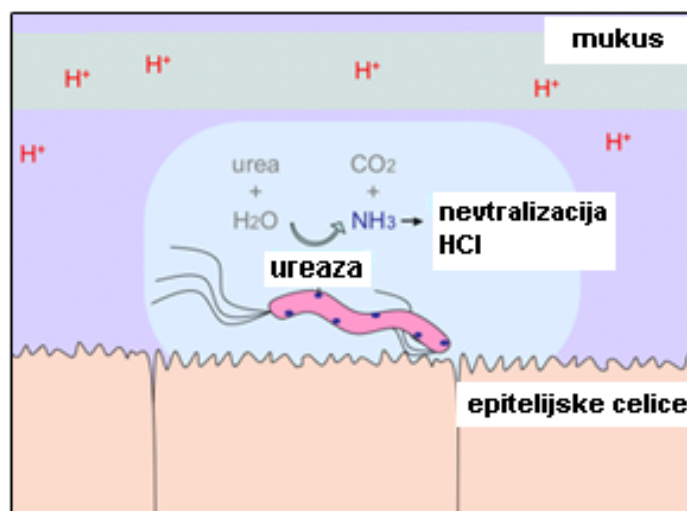
## MIKROBIOLOŠKE ZNAČILNOSTI IN ŠKODLJIVOST

Bakterija *H. pylori* je mikroaerofilna, po Gramu negativna, 0,5 x 3 do 5 µm velika spiralna bakterija, ki se lahko svedrasto giblje s pomočjo štirih do šestih bičkov. Z njo je okužena več kot polovica človeštva, najdemo jo pa tudi pri primatih, prašičih in mačkah. Najdemo jo na želodčni sluznici, saj je specializirana za življenje na njej (4). Ima močan tkivni tropizem (potuje glede na smer, iz katere prihajajo določeni kemični ali fizikalni dražljaji) in se naseli samo na celice z gastričnim fenotipom: želodčni epitelij, gastrična metaplazija v dvanajstniku. Kolonizira želodec in povzroča kronično vnetje (1). *H. pylori* lahko okvari želodčno sluznico neposredno ali posredno prek vpliva na homeostazo izločanja kisline (4). Nahaja se predvsem v globjih plasteh sluzi, tik ob površini epiteljskih celic. Ni invazivna, v celice ne prodira, ampak se nanje prilepi (2).

Čeprav je izločanje HCl v želodcu močna obramba proti bakterijski okužbi, se je *H.pylori* prilagodila življenju v tem okolju. To ji omogočajo vdor v sloj sluzi, gibanje v sluzi, bivanje in razmnoževanje v kislem okolju, pripetje na epitelne celice in izogibanje imunskemu odgovoru.

Za kolonizacijo je pomembna gibljivost, ki jo omogočajo bički (1). Umesti se v sloj med sluzjo in epitelijem, in v tem, manj kislem okolju, tvori velike količine encima ureaze (8). Ureaza hidrolizira ureo v amoniak in ogljikov dioksid. Deluje v okolici in v notranjosti bakterije (1). V reakciji vode in amoniaka nastaja amonijev hidroksid, kar vodi do hitrega

porasta pH vrednosti (8). Tako v svoji neposredni okolici ustvari okolje za preživetje (pH med 4 in 7) (4). Amoniak pa tudi okvarja sluznico (2). Ureaza igra tudi poglobitno vlogo v vzdrževanju intracelularnega pH. V citoplazmi bakterijske celice je prisotna tudi z namenom, da oskrbuje celice z amonijakom in dušikom, ki sta nujna gradnika aminokislin. Tako skrbi za celično homeostazo bakterije. Njeno aktivnost pa uravnava koncentracija uree (1).



**Slika 4 - razgradnja sečnine z ureazo (9)**

*H. pylori* proizvaja tudi številne beljakovine, ki povzročajo ali olajšujejo okvaro sluznice zgornjih prebavil. Proizvaja adhezivne snovi, ki ji omogočajo pritrnitev na epitelijske celice sluznice (2). To je pomembno za pridobivanje hranil iz gostitelja. Ko se *H. pylori* prilepi na epitelne celice, prične izločati encime in toksine. Bakterijske fosfolipaze in proteaze poškodujejo sloj sluzi in epitelne celice. Poglobitni eksotoksin je VacA (vakuolizirajoči eksotoksin). Iz epitelnih celic črpa hranila, poleg tega pa jih tudi poškoduje. Beljakovina CagA pa vstopi v epitelijsko celico in povzroči rastnemu faktorju podoben celični odgovor in tvorbo citokinov. Iz epitelnih celic sproščeni citokini in limfokini privabljajo nevtrofilne levkocite in limfocite T. *H. pylori* tudi sama izloča kemotaktične dejavnike, ki privabljajo vnetnice – levkocite v lamio proprijo (1). Tako prihaja do migracije teh celic v sluznico in do razvoja lokalnega vnetja zaradi proizvodnje prostih radikalov, interlevkina-1 in dejavnika tumorske nekroze- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Tudi trombocit spodbujajoči dejavnik (ang. Platelet activating factor, PAF) deluje proinflatorno. Obstajajo različni sevi *H. pylori* in tisti sevi, ki proizvajajo posebno agresivne snovi, imajo večjo sposobnost okvarjanja sluznice zgornjih prebavil kot drugi (2).

| PRODUKT        | VERJETNO DELOVANJE              | CILJNA OBRAMBA GOSTITELJA |
|----------------|---------------------------------|---------------------------|
| Ureaza         | Nevtralizacija kisline          | Želodčna kislina          |
| Bički          | Giblјivost                      | Želodčna peristaltika     |
| adhezini       | Prilepljanje na želodčni epitel | Želodčna peristaltika     |
| Lewis antigeni | Molekularna mimikrija           | Humoralni imunski odgovor |
| Endotoksin     |                                 | Okvara celične membrane   |
| VacA           |                                 | (poglabljanje vnetja)     |
| CagA           |                                 |                           |

**Tabela I – Lastnosti *H.pylori*, ki dovoljujejo kolonizacijo želodca (1)**

### VPLIV NA HOMEOSTAZO IZLOČANJA KISLINE

Nekateri bolniki okuženi z *H.pylori* (tako simptomatski kot asimptomatski) izločajo večje količine kisline kot neokuženi, toda mnogi od teh bolnikov imajo bazalno in spodbujeno izločanje kisline znotraj normalnega razpona. Okužba z *H.pylori* je pogosto povezana s povečanjem bazalnega in spodbujenega izločanja gastrina. Pri takih bolnikih so ugotovili zmanjšano izločanje somatostatina, katerega koncentracija v sluznici je bila obratno sorazmerna z vsebnostjo amoniaka. To govori v prid razlagi, da je okužba s *H.pylori* odgovorna za okvaro inhibicijskega mehanizma uravnavanja želodčne kisline prek somatostatina iz celic D in takšna okvara inhibicije je tesno povezana z obsegom okužbe. Obstaja večja občutljivost parietalnih celic za gastrin oz. večje število teh celic pri bolnikih z razjedo na dvanajstniku, okuženih s *H.pylori*.

Bolniki z razjedo na dvanajstniku imajo manjšo koncentracijo mRNK za somatostatin, kar pa se po odstranitvi bakterije normalizira. Pri spremembi pH iz 7 na 2,5, se pri neokuženih preiskovancih izločanje kisline zmanjša do 94%, pri okuženih pa le do 43%.

Po zdravljenju, ki odpravi okužbo s *H.pylori*, se obnovi normalno izločanje gastrina, s tem pa se normalizirata bazalno in spodbujeno izločanje kisline (hitreje pri asimptomatskih). Eradikacija *H.pylori* pa ne popravi povečanega maksimalno spodbujenega izločanja. To pomeni, da maksimalno spodbujeno izločanje želodčne kisline ni posledica okužbe s *H.pylori*. Odvisno je od celotne gmote parietalnih celic, ki je genetsko pogojen dejavnik, kar delno razloži povečano pogostnost pojavljanja razjede dvanajstnika v nekaterih družinah (2,4).

### 1.3. KLINIČNA SLIKA

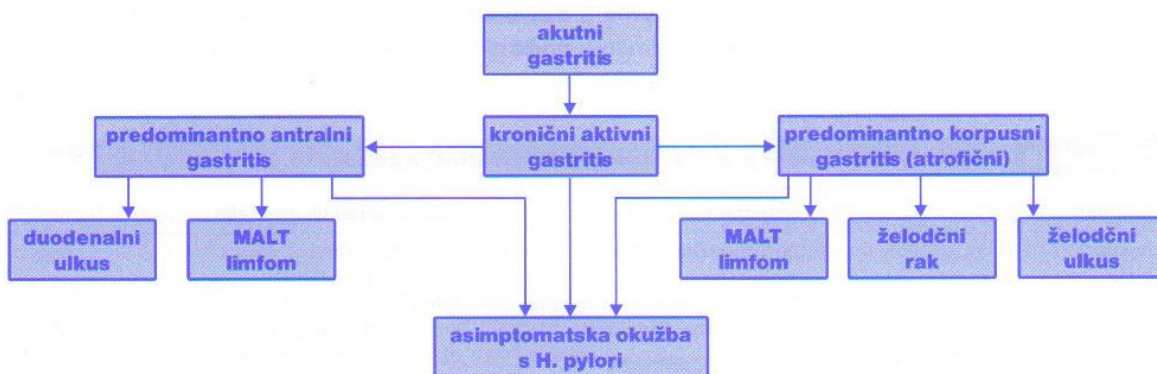
Akutna okužba je lahko popolnoma asimptomatska, pri večini okuženih pa se pokaže s simptomi dispepsije. Pri teh bolnikih se dispepsija razvije nekaj dni po okužbi s *H.pylori*, pojavijo se bolečine v epigastriju, slabost, bruhanje in zadah. Simptomi v nekaj dneh minejo. Akutna okužba navadno preide v kronično. Kronična okužba lahko poteka asimptomatsko in pri nekaterih ljudeh povzroči simptome šele takrat, ko se razvije razjeda želodca ali dvanajstnika (1). Pri 50% bolnikov pa ostaja asimptomatska okužba prisotna celo življenje (10).

## 1.4. PATOGENEZA

*H.pylori* povzroča gastritis pri okuženih ljudeh. Začetni vnetni odgovor sestoji iz nevtrofilnih levkocitov, ki mu sledijo T in B limfociti in makrofagi. Zato je ob akutni okužbi prisoten nevtrofilni gastritis. Vnetno dogajanje spremlja okvara epitelijskih celic. *H.pylori* okužba spodbudi močan humoralni imunski odgovor; povzroči nastanek specifičnih protiteles tipa IgA in IgG, ki jih lahko dokazujemo v serumu. Nastanek protiteles pa ne omogoči eradikacije okužbe. Dogajanja na molekularni ravni spremljajo histološke in funkcionalne spremembe želodčne sluznice.

Akutna faza okužbe je enaka pri vseh okuženih ljudeh. Nadaljni razvoj okužbe pa lahko poteka po treh različnih poteh:

- 1) Razporeditev bakterije po celem želodcu (pangastritis) → kronični aktivni gastritis → lahko vodi v MALT;
- 2) Razporeditev bakterije pretežno po antrumu (antralni gastritis) → lahko vodi v duodenalno razjedo, MALT;
- 3) Razporeditev bakterije pretežno po korpusu (korpusni gastritis) → lahko vodi v želodčno razjedo, želodčnega raka, MALT (1);
- 4) Asimptomatsko



Slika 5 – Možni izidi okužbe z bakterijo *H.pylori* (11)

## GASTRITIS

Gastritis je vnetje želodčne sluznice.

1. **Akutni gastritis** je posledica akutno nastale poškodbe sluznice, ki jo lahko povzročijo alkohol, začimbe, zdravila (NSAR, aspirin), stres, vroča hrana ali tekočine, obsevanje, bakterijske infekcije, nekateri virusi. Akutno vnetje lahko povzroči tudi okužba s *H.pylori*. Gastritis, povzročen s to bakterijo, lahko izzveni ali pa preide v kronično vnetje. Simptomi akutnega gastritisa so napihnjenost v trebuhu, izpahovanje, včasih bolečine v žlički in bruhanje ter slabši apetit (11). Vnetje lahko zajame cel želodec (pangastritis) ali pa le del želodca (antralni, korpusni gastritis) (1).
2. **Kronični gastritis** je kronično vnetje želodčne sluznice, ki ga označuje kronična vnetna infiltracija z limfociti in plazmatkami. Nad 80% primerov ga povzroči okužba s *H.pylori* (11). Kronični gastritisi so lahko atrofični ali neatrofični in lahko zajemajo celoten želodec ali le njegov del (1).

## PEPTIČNA RAZJEDA

Ulkus (peptična razjeda) je kronična vnetna bolezen zgornjega dela prebavne cevi. Bolezenska sprememba je peptični ulkus, t.j. razjeda sluznice v želodcu ali dvanajstniku, ki nastane zaradi škodljivega delovanja HCl in pepsina in za katero je značilno, da sega skozi mišično plast sluznice (muscularis mucosae). Ulkusi so lahko različne velikosti, s premerom od nekaj milimetrov do več centimetrov. Razlikujemo jih od povrhnjih razjed, t.j. erozij, ki so plitve in ne zajemajo muscularis mukoze. Nastanku peptične razjede največkrat botruje bakterija *H.pylori*, pogosto pa tudi uživanje protivnetnih zdravil in alkohol. Ulkus lahko povzroči tudi stres (redko) (2). Največkrat se pojavi v dvanajstniku, redkeje v želodcu ali požiralniku (11).

Ulkusi se pojavijo takrat, kadar agresivni dejavniki prevladajo obrambo, ki pri zdravih preprečuje nastanek bolezni (2).

Pomemben podatek je, da samo 10% ljudi, okuženih s *H.pylori*, zbolijo za ulkusno boleznijo. To pomeni, da je okužba potreben, ne pa tudi zadosten pogoj za nastanek razjede dvanajstnika. Okužbi se morajo pridružiti še drugi patogenski dejavniki, tako dedni kot iz okolja (2,10).

## RAZJEDA NA DVANAJSTNIKU

Razjeda na dvanajstniku je dva do trikrat pogostejša od razjede na želodcu. 6–15% prebivalcev zboli z duodenalno razjedo vsaj enkrat v življenju. Verjetnost za bolezen narašča s starostjo (1).

*H.pylori* je najpomembnejši dejavnik, ki prispeva k razvoju bolezni, saj je do 95% teh bolnikov okuženih z njo. Tveganje za razvoj bolezni pri okuženih pa močno sovпада s serumsko koncentracijo protiteles proti *H.pylori*. O ključni vlogi *H.pylori* v nastanku bolezni kaže podatek, da po uspešni odpravi okužbe manj kot 15% bolnikov doživi ponovni nastanek ulkusa, medtem ko se ta ponovno pojavi pri 80% tistih bolnikov, ki so deležni le zdravljenja čezmernega izločanja kisline (2). Ob prisotnosti okužbe je verjetnost ponovitve razjede v obdobju dveh let skoraj 100% (4).

Večina bolnikov je asimptomatskih. Pri simptomatskih je najpogostejši simptom epigastrična bolečina, ki se pojavlja eno do dve uri po jedi. Hujša je ponoči in bolnika zbudi. Mine po jedi ali zaužitju antacida. Veliko število bolnikov nima bolečin in se bolezen pri njih klinično pokaže z zapletom – perforacijo ali krvavitvijo. Lahko se pojavijo naslednji zapleti: krvavitev, stenoza (zožitev svetline), perforacija (predrtje razjede z iztekom želodčne vsebine v trebušno votlino) ali penetracija (razjeda prodre v sosednji organ) (1).

Običajno se pri bolnikih, ki so okuženi z citotoksičnimi sevi *H.pylori* in imajo genetsko določeno večje število parietalnih celic (ali so le-te bolj občutljive za stimulacijo z gastrinom), razvije razjeda na dvanajstniku. Pri večini teh bolnikov je moten tudi parakrini hormonski nazor izločanja kisline (gastrin → ↑kisline → ↑somatostatina → ↓gastrina → ↓kisline) (4). Predvideni patogenetični mehanizem povzročitve ulkusa je naslednji: poleg poškodbe sluznične obrambe in epitelijskih celic, tvori *H.pylori* tudi N-metilhistamin, močan agonist H<sub>3</sub> receptorjev, ki z vezavo na celice D zavre izločanje in tvorbo somatostatina. Ker odpade fiziološki zaviralec tvorbe in sekrecije gastrina (disinhibicija), se izločanje gastrina zveča, kar povzroči zvečano izločanje želodčne kisline in nastanek duodenalnega ulkusa (2). Za te bolnike je značilna prisotnost *H.pylori* predvsem v antrumu želodca, kjer je vnetje tudi najbolj intenzivno. V korpusu želodca je bakterij veliko manj, zato je tam vnetje blažje. Takšna histološka slika gastritisa lahko traja desetletja. Bolniki ob stimulaciji s hrano oz. gastrinom izločajo večje količine želodčne kisline. Obrambna reakcija dvanajstnika na povečano količino kisline je tvorba želodčne metaplazije v dvanajstniku. Na metaplastično želodčno sluznico v dvanajstniku se naseli *H.pylori*, kar privede do tvorbe aktivnega kroničnega vnetja. Nastane mesto najmanjše odpornosti in mesto kroničnega ponavljanja razjede na dvanajstniku. Sposobnost dvanajstnika za izločanje bikarbonata je ob okužbi prav tako zmanjšana, po odstranitvi okužbe pa se normalizira. Po odstranitvi bakterije se izločanje kisline postopno normalizira. Želodčna metaplazija v dvanajstniku je delno reverzibilna (4).

## ŽELODČNA RAZJEDA

Želodčna razjeda se pojavlja manj pogosto od dvanajstnikove, pogostejša pa je pri starejših osebah (1). Poleg okužbe s *H.pylori* po patogenetskem pomenu v nastanku želodčne peptične razjede izstopajo NSAR, kajenje in alkohol (2). 75% bolnikov z ulkusom želodca ima prisotno *H.pylori* (5).

Poglavitni simptom je bolečina, ki se lahko pojavi kmalu po jedi. Bolniki se zaradi bolečin bojijo jesti in hujšajo. Samo z anamnezo v večini primerov ne moremo ločiti med razjedo na želodcu ali dvanajstniku. Veliko število bolnikov, še posebej tistih, ki uživajo NSAR, je asimptomatskih in bolezen ugotovimo šele ob nastopu zapletov. Zaradi izključitve želodčnega malignoma moramo bolnike 8 tednov po začetku zdravljenja ponovno endoskopsko pregledati. Obvezne so tudi kontrolne biopsije iz zaceljene razjede (1). Pri bolnikih, ki so preboleli razjedo na želodcu, posebej če so na stalnem zdravljenju z protivnetnimi zdravili, pride pogosto do ponovitve bolezni. Taki potrebujejo dolgoletno vzdrževalno zdravljenje z H2 antagonistami ali ZPČ (11).

To je druga možna oblika aktivnega kroničnega gastritisa zaradi okužbe s *H.pylori*. Gre za pretežno korpusni gastritis, ki povzroči zmanjšano izločanje kisline. Tako je tudi manjša verjetnost za razvoj razjede dvanajstnika, poveča pa se verjetnost za nastanek želodčne razjede in celo karcinoma želodčne sluznice. Kot pri razjedi dvanajstnika, sta tudi za želodčno razjedo pomembna kislina in pepsin, čeprav so povprečne vrednosti bazalnega in spodbujenega izločanja kisline pri tej skupini bolnikov pod povprečjem za populacijo. Za nastanek želodčne razjede je pomembna okvara v delovanju dejavnikov zaščite sluznice in s tem zmanjšana njena obrambna sposobnost. Praznenje želodca je pri istih bolnikih upočasnjeno. Pogosto ugotovimo celo obstoj povratnega zatekanja vsebine dvanajstnika nazaj v želodec, kar lahko zaradi vsebnosti žolčnih soli in pankreatičnih encimov dodatno okvari želodčno sluznico (2).

Pri bolnikih z normalnim ali manjšim izločanjem kisline je močnejša vnetna aktivnost v korpusu želodca. Če traja taka okužba več desetletij, se pri teh bolniki razvijeta multifokalni atrofični gastritis in intestinalna metaplazija (sprememba želodčne sluznice v obliko sluznice tankega črevesa). Mesto stika intestinalne metaplazije z želodčno sluznico je iz ne povsem pojasnjenih razlogov mesto najmanjše odpornosti, zato se tam pojavljajo želodčne razjede. Uspešna odstranitev *H.pylori* zmanjša tveganje za ponovitev želodčne razjede na 0 – 5% na leto. Pri okuženih bolnikih je to tveganje 48 – 74% na leto.

## RAK

Pri približno 1% okuženih bolnikov se razvije želodčni rak. Okužba poveča tveganje za nastanek te bolezni od šestkrat do devetkrat. Mednarodna organizacija za raziskovanje raka je zato *H.pylori* leta 1994 uvrstila med rakotvorne snovi prvega razreda. Razvoj multifokalnega atrofičnega gastritisa z intestinalno metaplazijo je predpogoj za nastanek intestinalne oblike želodčnega raka, vendar so za nastanek te bolezni potrebne tudi določene genetske značilnosti bolnika ter prisotnost drugih rakotvornih snovi iz okolja (v hrani). Bakterijska kontaminacija hrane, sol in pomanjkanje antioksidantov tudi pripomorejo k nastanku bolezni (4).

V želodcu se nitrati in amini iz hrane zaradi kislega okolja ali vpliva nekaterih bakterij presnovijo v nitrozamine, ki so pomembni karcinogeni. Kancerogeneza je lahko posledica njihovega neposrednega delovanja na želodčno sluznico, lahko pa je posredna preko indukcije kolonizacije želodčne sluznice s *H.pylori*. Tudi policiklični ogljikovodiki, ki so v večjih količinah v dimljeni hrani, so karcinogeni.

## MALT

Nizkomaligni ne-Hodgkinovi limfomi so v 90% povezani z okužbo s *H.pylori*, zato pri histološkem odvzemu testiramo na prisotnost te bakterije (11). Limfom je posledica kroničnega draženja sluznice zaradi okužbe, pri kateri nastanejo limfatični folikli, ki jih v normalni želodčni sluznici ni (4). Zdravljenje začnemo najprej z eradikacijskim zdravljenjem (11). Danes vemo, da z odstranitvijo *H.pylori* dosežemo remisijo (začasno izboljšanje zdravstvenega stanja), verjetno pa celo ozdravimo do dve tretjini bolnikov z nizkomalignim B-celičnim limfomom želodca (MALT). Tako zdravljenje je zlasti uspešno pri bolnikih, pri katerih je limfom omejen na sluznico in podsluznico želodca (4).

### 1.5. NAČINI PRENOSA OKUŽBE

Znano je, da je naravni rezervoar za *H.pylori* človeški želodec. Rezervoar okužbe je tudi ustna votlina. *H.pylori* so osamili v bioptičnih vzorcih želodčne sluznice, v blatu, slini, dlesni, zobnem plaku, najdena je tudi pri kolorektalnem raku. Študije poročajo tudi o tem, da je okužba pogostejša pri članih družine (5).

#### 1. ustno - ustna pot

Možen je prenos s slino. Opazimo namreč pogostejšo okuženost v družini, med partnerji, v vrtcih in v različnih ustanovah (dom za ostarele, bolnišnice...). Tu je treba narediti še več raziskav, saj so rezultati dosedanjih študij zelo različni (12).

#### 2. želodčno – ustna pot

Z bruhanjem lahko otroci okužijo predmete, ki jih potem ponovno dajejo v usta. To naj bi bila zelo pogosta oblika prenosa okužbe v otroštvu.



### **3. črevesno – ustna pot**

Po propadu mukoidnih celic se bakterija izloči z blatom. Uživanje surove zelenjave, gnojene s človeškim blatom, je dokazani način prenosa okužbe. Bakterijo *H.pylori* so odkrili tudi v odplakah. Ta način okužbe je pomemben predvsem v državah z nizkim socialno-ekonomskim standardom.

### **4. želodčno – želodčna pot**

To je iatrogeni prenos okužbe. Takšen prenos okužbe so dokazali pri raziskavah želodčne sekrecije, v katerih so za bolnike uporabljali sonde, ki predhodno niso bile ustrezno sterilizirane. Ob neupoštevanju mednarodno sprejetih norm za dezinfekcijo in sterilizacijo endoskopov in pribora je prenos okužbe možen tudi z endoskopom oz. s priborom pri endoskopiji zgornjih prebavil.

### **5. prenos okužbe z vektorji**

Muhe in drugi insekti verjetno lahko prenesejo okužbo. *H.pylori* preživi na površini insektov tudi 12 ur, v prebavilih muh pa celo 30 ur.

## **1.6. VPLIVI NA OKUŽBO**

Kakšen bo izid okužbe z *H.pylori*, je odvisno od:

### **1. virulenčne značilnosti bakterije**

Obstajajo številni genetsko različni sevi *H.pylori*, ki se med seboj razlikujejo glede prisotnosti genetskega zapisa za posamezne citopatogene značilnosti (npr. zapis za vakuolizirajoči citotoksin A). Različne seve povezujejo z različno pogostostjo bolezni, ki jih ta bakterija povzroča. Genetska raznolikost sevov je zelo velika, tako da ima skoraj vsak okuženi bolnik svoj sev. Možna je tudi sočasna okužba z različnimi sevi.

### **2. značilnosti gostitelja**

Na bakterijsko okužbo se gostitelj lahko odzove z različnim imunskim odgovorom, Th1 ali Th2. Imunski odgovor Th1 se sproži pri okužbi z znotrajceličnimi patogeni in pri rakasti bolezni, Th2 pa se kaže predvsem s tvorbo sekrecijskih protiteles in je značilen za okužbe z zunajceličnimi patogeni. Nasprotno od pričakovane reakcije gostitelja pa pri okužbi s *H.pylori* pride predvsem do imunskega odgovora Th1. Tako spodbujeni imunski odgovor ne more premagati okužbe. Prav nasprotno, celični imunski odgovor in tvorba protiteles IgG, ki lahko aktivirajo komplement, povzročita intenzivnejše vnetje, kar dodatno poškoduje sluznico. Okužba z *H.pylori* lahko sproži tudi avtoimunski odgovor in s tem dodatno poškodbo sluznice. Rezultat okužbe z istim sevom je lahko različen zaradi razlik v kontroli imunskega odgovora pri različnih osebah.

### 3. dejavniki iz okolja

Alkohol, kajenje ter različna zdravila (aspirin, NSAR) lahko povzročijo razjedo na želodcu ali dvanajstniku. Na stopnjo tveganja za razvoj raka na želodcu vpliva tudi sol, prisotnost karcinogenov ter razmerje med s hrano vnešenimi oksidanti in antioksidanti.

### 4. starost ob okužbi

Če pride do okužbe že v mladosti, je večja verjetnost, da bo prišlo do nastanka multifokalnega atrofičnega gastritisa z metaplazijo in tudi z displazijo. Na ta način se poveča možnost nastanka želodčne razjede ali rakaste bolezni želodca (4).

V zadnji raziskavi o prevalenci okužb z bakterijo *H.pylori* v Sloveniji v letu 2005 ni bilo nobenih razlik v pogostosti okužbe glede na spol (13).

## 1.7. DIAGNOSTIKA OKUŽBE

INVAZIVNE METODE (vezane na endoskopijo)

### 1. hitri bioptični ureazni test (HUT)

Temelji na sposobnosti razgradnje sečnine (uree) s pomočjo bakterijskega encima ureaze v amonijev ion in bikarbonat. Zaradi te reakcije se poveča pH, kar bakteriji omogoča preživetje v kislem želodčnem okolju. Pri diagnostičnem testu pa povečan pH spremeni barvo indikatorja iz slamnato rumene v rdečo (4). Zdravnik test opravi takoj ob gastroskopiji na odvzetem koščku želodčne sluznice (biopt). Pozitiven rezultat je potrditev okužbe. Hitrost reakcije je premosorazmerna koncentraciji *H.pylori* v vzorcu in je lahko v nekaterih primerih zaradi majhnega števila bakterij tudi lažno negativen. Lažno pozitivne rezultate dobimo zelo redko, ker je *H.pylori* edina bakterija, ki v tako veliki koncentraciji tvori ureazo. Segrevanje medija z vzorcem lahko pospeši reakcijo, ne vpliva pa na občutljivost in specifičnost (8). Prednosti omenjenega diagnostičnega testa sta nizka cena, preprosta izvedba in hiter rezultat, zato je to osnovni diagnostični test za dokazovanje okužbe s *H.pylori* pri endoskopiji. Test je pri 75% okuženih bolnikov pozitiven v 20 minutah, pri 90% pa v 3 urah. Občutljivost testa je 75-98%, specifičnost pa 95-100% (4).

Občutljivost metode je odvisna od števila bioptičnih vzorcev, mesto odvzema biopta, bakterijske gostote in predhodne uporabe protimikrobnih zdravil in ZPČ (7). Nekoliko manjša občutljivost testa je lahko posledica možne neenakomerne krpaste razporeditve bakterij in posledične napake pri vzorčenju. Zato za izboljšanje občutljivosti testa priporočajo odvzem dveh vzorcev iz antruma pred zdravljenjem oz. vzorec iz antruma in korpusa želodca po končanem protimikrobnem zdravljenju.

2. **faznokontrastni mikroskopski pregled svežega biopta**

Takoj po odvzemu tkivnega vzorca lahko v faznokontrastnem mikroskopu pregledamo bioptični vzorec brez posebnega barvanja. Ta metoda se v praksi redko uporablja, čeprav naj bi bila zelo občutljiva in specifična.

3. **histološka preiskava biopta** (barvanja: s hematoksilin-eozinom, po Giemsi, po Warthin-Starryju, imunohistokemična barvanja)

Najmanj en mesec po zdravljenju okužbe je treba odvzeti vsaj dva tkivna vzorca iz antruma ali angularne gube in korpusa želodca (4). Poleg ocene prisotnosti *H.pylori* nam histološka preiskava da še pomembne podatke o stopnji aktivnosti vnetja želodčne sluznice in sluznice dvanajstnika, razširjenost tega vnetja, morebitni prisotnosti atrofičnega gastritisa, intestinalni metaplaziji, displastičnih spremembah ali celo o malignih spremembah (7). Za rutinsko histološko preiskavo uporabljamo barvanje s hematoksilin-eozinom, za določitev bakterije *H.pylori* pa je najenostavnejše in najcenejše barvanje po Giemsi. V raziskovalne namene uporabljamo različne tehnike srebrenja (po Warthin-Starryju, Genta) ali imunohistološke metode. V rokah izkušenega patologa je to zelo občutljiva in specifična metoda (prek 95%) (4). Na občutljivost vpliva tudi število vzorcev želodčne sluznice.

4. **bakteriološka kultura** (iz biopsijskega vzorca)

*H.pylori* prepoznamo z mikroskopsko sliko, dokazom gibljivosti ter biokemični zaznavi različnih bakterijskih encimov (ureaza, oksidaza, katalaza...) (7). Občutljivost je 83-98,4%, specifičnost pa več kot 95%. Slabša občutljivost je lahko posledica neustreznega transporta vzorca ali pa v neizkušenosti laboratorijskega osebja. Vzorce je treba transportirati v prenosnih medijih, v katerih bakterije pri 4°C preživijo do 48ur. Na rezultate kulture je treba čakati 3 – 14 dni. Omogoča nam določitev rezistence bakterij na antibiotike pred ali po zdravljenju, kar postaja vse bolj pomembno. Mikrobiološka kultura je izjemno pomembna prav zaradi ugotavljanja občutljivosti bakterij za antibiotike, pri bolnikih, pri katerih protimikrobno zdravljenje prve izbire ni bilo uspešno (4).

5. **reakcija verižne polimeraze (PCR) in reakcija verižne polimeraze s primerjavo restrikcijskih odsekov**

To je zelo občutljiva genetska metoda, ki jo uporabljamo tako za določitev bakterijske DNK, kot tudi za ugotavljanje rezistence na protimikrobne učinkovine (8). Dokazujemo jo v bioptičnem vzorcu želodčne sluznice, želodčnem soku, žolču, slini in blatu (7). Transportni pogoji tu niso pomembni. Zaradi visoke občutljivosti je primerna prav za ugotavljanje majhnega števila bakterij po protimikrobnem zdravljenju. Ugotavljamo lahko tudi prisotnost genetskih značilnosti posameznih sevov, ki so pomembne za nastanek ulkusne bolezni. Primerjava dolžine restrikcijskih odsekov nam omogoča razlikovati med ponovnim razrastom istega osnovnega seva (relaps) in novo okužbo (reinfekcijo). S to metodo ugotavljamo

tudi možnost prenosa istega seva bakterij med družinskimi člani in možnost iatrogene okužbe (4). Uporabljamo jo redko zaradi visokih stroškov (1).

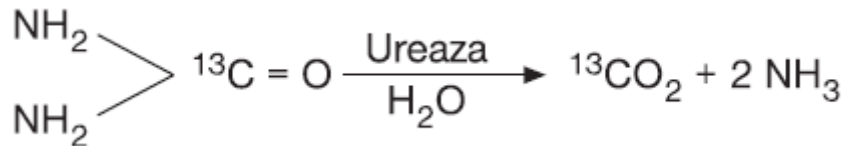
#### NEINVAZIVNE METODE (niso povezane z endoskopijo)

##### 1. **serološke priskave** (dolčanje specifičnih protiteles IgG in IgA)

To je najpomembnejša preiskovalna metoda pri epidemioloških raziskavah. Okužba z bakterijo *H.pylori* povzroči lokalno tvorbo cirkulirajočih protiteles IgM, IgA in IgG. Humoralni imunski odziv pa žal ne more odstraniti bakterije. Občutljivost in specifičnost metode ELISA sta večji kot 90%. Ta preiskovalna metoda je bistveno natančnejša od drugih seroloških testov. Ob okužbi s *H.pylori* se pri dveh tretjinah bolnikov poveča količina protiteles IgA, ki so diagnostično pomembna pri tistih bolnikih (okrog 2%), pri katerih se ne poveča koncentracija protiteles IgG. Če hočemo zmanjšanje koncentracije protiteles uporabiti kot diagnostično metodo za ugotavljanje uspešnosti zdravljenja, moramo z metodo ELISA določiti koncentracijo protiteles v serumu pred zdravljenjem ter 6 in 12 mesecev po njem. Če se je koncentracija protiteles zmanjšala vsaj za 30% glede na izhodiščno vrednost, je občutljivost te metode 75% pri 6 mesecih in 95% pri 12 mesecih. Hitrost seroreverzije (negativizacija protiteles) je odvisna od začetne koncentracije protiteles (4,14). Določitev teh protiteles ni uporabna pri ugotavljanju uspešnosti terapije z protimikrobnimi zdravili (8). Današnji serološki testi ne ločijo trenutne infekcije od prebolele (15).

##### 2. **dihalni test s sečnino $^{13}\text{C}$ ali $^{14}\text{C}$**

Tako kot hitri ureazni test, ki ga zdravnik naredi ob gastroskopiji, tudi dihalni test temelji na isti reakciji. Uporabo principa dihalnega testa sta sočasno predlagala dva avtorja, Graham in Marshall. Zelo hitro po prvih objavah, je test zaradi enostavnosti, visoke občutljivosti in specifičnosti ter zanesljivosti v diagnostiki primarne okužbe, prešel v široko uporabo. Princip testa temelji na že predstavljeni reakciji sečnine in ureaze. S testom določamo celokupno encimsko aktivnost. Pri testu damo pacientu določeno količino sečnine, ki ima namesto  $^{12}\text{C}$  v molekuli  $^{13}\text{C}$  (8). Tik pred tem mu damo za popiti tudi testni obrok, ki vsebuje citronsko kislino ali pomarančni sok, ki upočasni praznjenje želodca in podaljša kontaktni čas označene sečnine z *H.pylori*. Tako se izognemo lažno negativnim rezultatom (16,17). Ko v želodcu ureaza, ki jo bakterija izloča, razgradi sečnino, sproščen ogljikov dioksid difundira v krvne žile in se prenese kot bikarbonat v pljuča, kjer se sprosti kot  $^{13}\text{C}$  v izdihanem zraku. Če izmerimo razmerje izotopov  $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$  v izdihanem zraku pred tem, ko bolniku damo označeno sečnino in po tem, ko je bolnik popil označeno sečnino (običajno po 30 minutah), bo to razmerje ob prisotnosti bakterije spremenjeno. Če je povečanje razmerja za več kot 4‰, je rezultat pozitiven. V zadnjem času se pojavljajo objave, kjer mejno vrednost postavljajo celo na 3‰ oz. 2,5‰.



### Enačba 1 – razgradnja testne sečnine

Izotop  $^{13}\text{C}$  je povsem neškodljiv in je primeren tudi za uporabo pri otrocih, nosečnicah in doječih materah (8). Delež  $^{13}\text{CO}_2$  v vzorcih izdihanega zraka se lahko določa s pomočjo masne spektrometrije za določanje razmerja izotopov (IRMS) ali z drugo ustrezno veljavo metodo, ki jo mora opraviti usposobljen laboratorij (17).

Izotop  $^{14}\text{C}$  je radioaktiven, zato je v uporabi mikrokapsulirani dihalni test urea  $^{14}\text{C}$ , pri katerem radioaktivnost ne preseže prejetemu dnevni odmerku sevanja iz naravnega okolja.

Občutljivost in specifičnost, ki sta običajno nad 90%, se lahko zmanjšata če test uporabimo prej kot en mesec po končanem protimikrobnem zdravljenju. Če bolniki po protimikrobnem zdravljenju nadaljujejo zdravljenje še z zaviralci receptorjev H2 ali ZPČ, je lahko dihalni test za kontrolo učinkovitosti zdravljenja lažno negativen. Vsaj 2 tedna (18) pred dihalnim testom z ureo naj bolniki ne jemljejo teh zdravil (4). Uporabljamo ga za začetno odkrivanje okužbe in za ocenjevanje uspešnosti eradikacijskega zdravljenja (1).

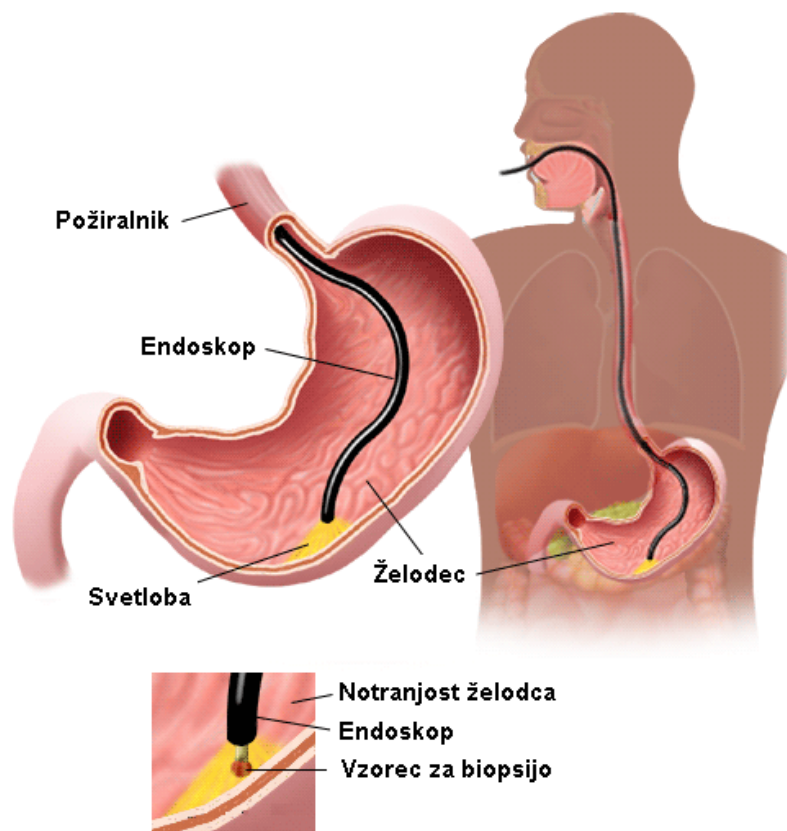
### 3. dokazovanje *H.pylori* v blatu (ELISA)

Gre za imunokromatografsko določanje antigena *H.pylori* z uporabo monoklonskih ali poliklonskih protiteles (1,15). Princip določanja je dokazovanje specifičnega antigena, ki se pojavi v blatu po okužbi organizma s *H.pylori*. Monoklonalna ali poliklonalna anti-*H.pylori* protitelesa so nanešena na mikrotitersko ploščo in reagirajo z *H.pylori* antigenom v razredčenem vzorcu blata. Dodamo tudi s peroksidazo konjugirana poliklonalna anti-*H.pylori* protitelesa in inkubiramo 1 uro. Dodamo substrat in razvije se barva. Pozitiven rezultat je definiran kot tisti, kjer je absorbanca večja ali enaka 0,160. Specifičnost je do 100%, občutljivost pa okoli 80%, odvisni pa sta tudi od izbire proizvajalca testa (15, 19). Uporabljamo ga za začetno odkrivanje okužbe in za ocenjevanje uspešnosti eradikacijskega zdravljenja (1). ZPČ, H2 antagonisti, bizmutove soli in protimikrobna zdravila se ne smejo jemati 4 tedne pred testom, ker uničijo *H.pylori* antigene in zato vplivajo na rezultat. Prednost teh testov pa je enostavna izvedba, hiter rezultat ter cena (15).

## 1.8. GASTROSKOPIJA

Gastroskopija je endoskopski pregled zgornjih prebavil, ki zdravniku omogoča neposreden pogled v notranjost požiralnika, želodca in dvanajstnika. Naredi jo z upogljivim instrumentom, ki ima na konici vir hladne svetlobe ter majhno kamero, ki pošilja sliko prebavne cevi na zaslon. Zdravnik med preiskavo premika konico instrumenta in si na ta način natančno ogleda sluznico in notranjost prebavne cevi. S posebnimi kleščicami lahko odvzame košček tkiva za hitro določanje okužbe z bakterijo *H.pylori* ali za druge preiskave tkiva pod mikroskopom.

Za uspešno in varno opravljeno preiskavo morata biti želodec in dvanajstnik prazna, saj hrana v želodcu moti preglednost. Zato se 6 – 8 ur pred preiskavo ne sme jesti in piti gostih tekočin (20).



Slika 6 – Endoskopija (21)

## 1.9. ZDRAVLJENJE

Raziskovalne skupine po svetu so priporočale različne sheme za zdravljenje okužbe s *H.pylori* in tako povzročile pravi kaos. Poznanih je bilo več sto načinov zdravljenja okužbe, ki so se razlikovali glede na vrsto, odmerke, kombinacije protimikrobnih zdravil in vrsto inhibitorja protonske črpalke. S ciljem, da se obravnava bolnikov z gastroduodenalnimi boleznimi, ki so okuženi s *H.pylori*, poenoti, je bila ustanovljena Evropska skupina za raziskovanje te bakterije (European Helicobacter Study Group). Prvi sestanek so imeli leta 1996 v Maastrichtu in izoblikovali so pomembna priporočila, ki so do današnjih dni doživela le majhne popravke (22).

## OBRAVNAVA BOLNIKOV

**Indikacije** za zdravljenje in načini zdravljenja okužbe z bakterijo *H.pylori* so določene v mednarodnih in domačih smernicah. V Sloveniji zdravimo okužbe z bakterijo *H.pylori* pri vseh okuženih bolnikih z razjedo želodca in dvanajstnika, pri bolnikih s kroničnim gastritisom z intestinalno metaplazijo in/ali atrofijo, pri bolnikih z gastroezofagealno refluksno boleznijo pred začetkom kroničnega zdravljenja z zaviralci protonske črpalke in dolgotrajnega zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali salicilati. Poleg tega zdravimo bolnike z limfomom MALT, po operaciji raka želodca ter pri sorodnikih v prvem kolenu bolnika z rakom želodca (23, 24, 25).

Za vse ostale indikacije obstaja relativna upravičenost zdravljenja, ne nazadnje tudi na željo bolnika v primeru ugotovljene pozitivnosti. Bolnikov strah za posledicami, ki bi jih bakterija lahko povzročila je tako velik, da je bolj smiselno predpisati enotedensko protimikrobno terapijo, kot pa jo odkloniti. Nikakor pa ni smiselno brez testiranj, ob ponovnih težavah, kar avtomatično predpisati eradikacijsko protimikrobno terapijo enkrat, dvakrat ali celo trikrat v tekočem letu, kar se žal še večkrat izvaja (8). V Sloveniji smo v zadnjih petnajstih letih opazili prepolovitev prevalence okužbe, ki po nekaterih podatkih v povprečju znaša dobrih 25%, v populaciji starejših od 60 let pa dobrih 50% (13), kar je tudi posledica dosedanjega pristopa do zdravljenja in preventivnih ukrepov.

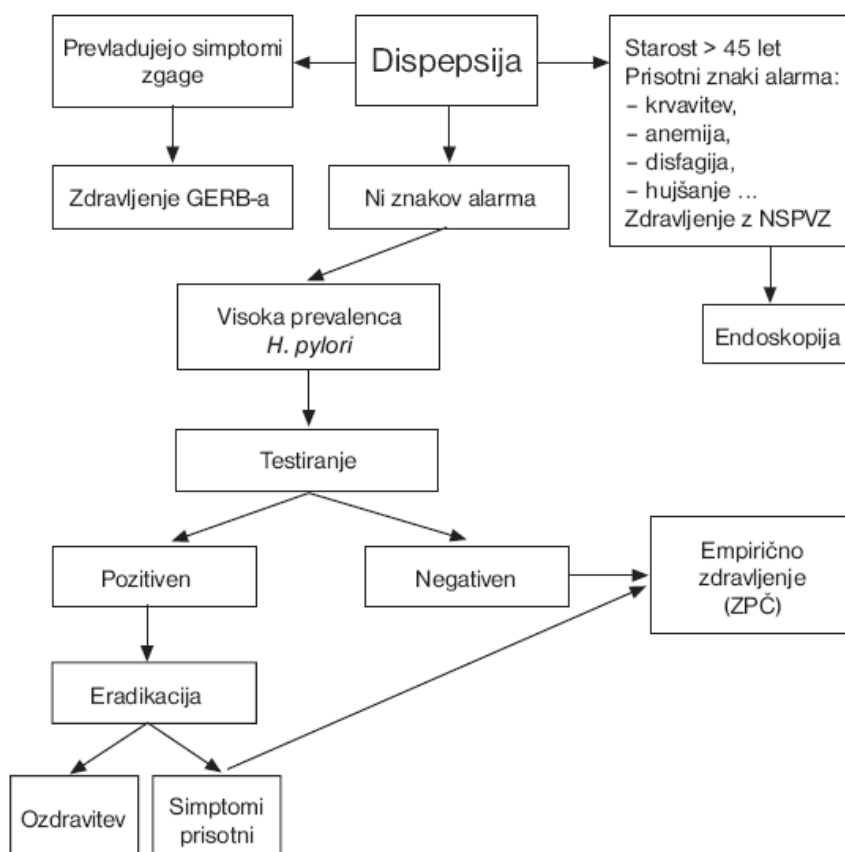
**Izbor diagnostičnih postopkov** za odkrivanje okužbe s *H.pylori* je odvisen od intenzitete simptomov in starosti bolnika. Evropska skupina predlaga različen protokol pri pacientih starejših od 45 let, kot tudi pri tistih, ki imajo dominantno prisotne simptome gastroezofagealnega refluksa.

V skupini pacientov mlajših od 45 let, brez alarmantnih simptomov, ob prvem pojavu bolezni ali ponovitvi, lahko diagnostični postopek začne zdravnik na primarni ravni z enim od neinvazivnih diagnostičnih postopkov (v prvi vrsti je to dihalni test s sečnino ali pa dokazovanje protiteles v blatu). V primeru pozitivnega testa se priporoča eradikacijska terapija. To je t.i. "test and treat" pristop. Uspeh terapije prav tako kontroliramo z neinvazivnim testom (8). Slabost te strategije je v tem, da zdravimo številne bolnike z

dispepsijo, pri večini katerih eradikacijsko zdravljenje ne odstrani težav. Obenem zaradi masovne uporabe protimikrobnih zdravil ustvarjamo sekundarno (pridobljeno) rezistenco bakterije. Dobra stran tega zdravljenja je predvsem ekonomska (1).

V primeru pacientov starejših od 45 let oz. ob prisotnosti alarmantnih simptomov, se pacienta napoti k gastroenterologu. To je t.i. "search/scope and treat" pristop (8). Omogoča ugotavljanje bolezni, ki jo povzroča okužba in ciljano zdravljenje te bolezni (1).

Diagnostika se izvede z endoskopijo (HUT, histologija), kontrola uspešnosti zdravljenja pa z dihalnim testom, dokazovanjem protiteles v blatu ali endoskopijo (4).



**Slika 7 – Priporočila za obravnavo bolnikov s dispepsijo (26)**

Ta priporočila v Evropi danes sicer še veljajo, vendar so v Sloveniji pred kratkim zaradi vse večje rezistence na protimikrobne učinkovine sprejeli drugačne ukrepe. Po slovenskih smernicah lahko eradikacijo izvaja samo gastroenterolog, ne pa splošni zdravnik, razen če ima sorodnik v prvem kolenu rak želodca, če je razjeda na dvanajstniku kronična ali pa če je bil gastroskopsko ugotovljen ulkus (10).



## KAKO ZDRAVITI

Okužbe z *H. pylori* v marsičem ne obravnavamo kot običajno bakterijsko okužbo. Za običajne bakterijske okužbe velja, da njihovo zdravljenje temelji na rezultatih protimikrobne občutljivosti. V začetni fazi bolezni zdravimo izkustveno, na podlagi zbirnih antibiogramov, v kasnejši fazi bolezni pa usmerjeno, na podlagi specifičnega antibiograma za bolnikov izolat. Začetno zdravljenje tako temelji na čim večji verjetnosti, da bomo z izbranim protimikrobnim zdravilom pokrili najverjetnejšega povzročitelja okužbe. Kadar nismo uspešni z izbranim izkustvenim zdravljenjem, protimikrobno učinkovino prilagodimo glede na rezultate specifičnega antibiograma (13).

Zaradi specifične ekološke niše, v kateri biva *H.pylori*, in želodčne kisline, ki neugodno vpliva na biološko razpoložljivost protimikrobnih učinkovin, uporabljamo pri zdravljenju kombinacijo treh zdravil: dveh protimikrobnih učinkovin (izbiramo med klaritromicinom, metronidazolom, amoksisilinom, ciprofloksacinom, tinidazolom...) in zaviralec protonske črpalke ali ranitidin bizmutov citrat. Zdravila predpišemo dvakrat dnevno v trajanju najmanj teden dni. V 90. letih prejšnjega stoletja je bilo zdravljenje proti *H.pylori* uspešno v 90 ali več odstotkih. Ta odstotek uspešnosti zdravljenja pa je v zadnjih letih padel in se je leta 2004 gibal v razponu med 65,5% in 83,8% (12). Uspešnost zdravljenja je danes večinoma nižja od 80% (13). Razlogi za zniževanje uspešnosti zdravljenja so predvsem pojav odpornosti bakterije *H.pylori* na protimikrobne učinkovine in slabo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju. Priporočeno eradikacijsko zdravljenje traja v Evropi en teden, v ZDA pa dva tedna (1).

### SVETOVNA PRIPOROČILA

Evropsko združenje za raziskave *H. pylori* je leta 2000 na 2. Konsenzus konferenci v Maastrichtu predlagalo kot zdravljenje izbire sedemdnevno shemo:

Shema 1. izbora (triterno zdravljenje)

| ZDRAVILO  | DNEVNI ODMEREK                           |
|---|--|
| zaviralec protonske črpalke<br>ali<br>ranitidin bizmutov citrat | 2 x standardni odmerek<br><br>2 x 400 mg |
| klaritromicin   | 2 x 500 mg                               |
| amoksisilin<br>ali<br>metronidazol                              | 2 x 1000 mg<br><br>2 x 400 / 500 mg      |

Priporočena shema izbire je klaritromicin in amoksisilin zaradi potencialno boljših rezultatov zdravljenja v primerjavi z drugo shemo, v kateri je metronidazol. Če smo neuspešni s prvo shemo zdravljenja, priporočila iz Maastrichta svetujejo drugo najmanj sedemdnevno shemo:

Shema 2. izbora (štiritirno zdravljenje)

| ZDRAVILO                    | DNEVNI ODMEREK         |
|-----------------------------|------------------------|
| zaviralec protonske črpalke | 2 x standardni odmerek |
| ranitidin bizmutov citrat   | 2 x 400 mg             |
| metronidazol                | 2 x 400 / 500 mg       |
| oksitetraciklin             | 4 x 500 mg             |

V državah, kjer bizmutovih soli ni na voljo, se kot druga terapijska shema predpiše tritirno antimikrobno zdravljenje z ZPČ, amoksisilinom in metronidazolom (27).

#### PRIPOROČILA V SLOVENIJI

Glede na to, da v Sloveniji nimamo na voljo pripravkov bizmutovega citrata, smo glede na možnosti zdravljenja omejeni.

Priporočena sedemdnevna shema izbire (št. 1) je:

| ZDRAVILO                    | DNEVNI ODMEREK         |
|-----------------------------|------------------------|
| zaviralec protonske črpalke | 2 x standardni odmerek |
| klaritromicin               | 2 x 500 mg             |
| amoksisilin                 | 2 x 1000mg             |

V primeru neuspeha pa smernice priporočajo sedemdnevno shemo (št. 2):

| ZDRAVILO                    | DNEVNI ODMEREK         |
|-----------------------------|------------------------|
| zaviralec protonske črpalke | 2 x standardni odmerek |
| klaritromicin               | 2 x 500 mg             |
| metronidazol                | 2 x 500 mg             |

(10)

Uspeh zdravljenja je glede na slabše rezultate potrebno preveriti predvsem zaradi pomena neuspešnega izkoreninjenja *H. pylori* za možnost kasnejše ponovitve bolezni. Kontrolno uspešnosti zdravljenja izvedemo mesec dni po zdravljenju, najbolje s <sup>13</sup>C-urea dihalnim testom, ki je metoda izbire (8). Lahko pa uporabimo tudi določanje antigena v blatu. Izjema od tega pravila je, če obstaja medicinska indikacija za ponovno endoskopijo zgornjih prebavil (razjeda želodca, peptična razjeda z zapleti, limfom MALT) (27).

Testiranje na *H.pylori* iz krvi je nesmiselno, ker ne pokaže realnega rezultata, njena povišana vrednost je lahko odraz že prebolele okužbe in gre le za prisotnost protiteles (8). Bolniki mesec dni pred kontrolo uspeha zdravljenja ne smejo jemati protimikrobnih zdravil, vsaj 2 tedna (18) pred kontrolo pa tudi ne ZPČ ali blokatorjev H2. Nadaljevalno zdravljenje z ZPČ po enotedenskem protimikrobnem zdravljenju je potrebno le pri bolnikih z razjedo želodca ali z razjedo z zapleti. V primeru aktivne razjede dvanajstnika in v primeru ostalih indikacij za zdravljenje pa nadaljevalno zdravljenje ZPČ ni potrebno.

V primeru neuspešnega zdravljenja s shemama 1 in 2 sodi tak bolnik k specialistu gastroenterologu. Glede na nedosegljivost preparatov bizmuta v Sloveniji so nadaljnje možnosti zdravljenja sorazmerno omejene. Najbolj pomembno vprašanje pred izbiro naslednje možnosti zdravljenja je vsekakor, ali je bakterija občutljiva za makrolidne antibiotike. Odgovor nam lahko da le kultura in antibiogram. Če odpornost za makrolide ni prisotna, lahko uporabimo shemo ZPČ, klaritromicin in ciprofloksacin. Če pa obstaja rezistenca za makrolide, je možno bolnike zdraviti z visokimi odmerki ZPČ in amoksicilina (ZPČ 3 × 40 mg, amoksicilin 3 × 1000 mg). Učinek amoksicilin je zelo odvisen od pH želodčnega soka, zato se predpišejo višji odmerki ZPČ (27).

Izračuni kažejo, da je eradikacijsko zdravljenje kljub visoki začetni ceni upravičeno, ker z njim preprečimo ponovitve bolezni in tako bolnikom in družbi prihranimo veliko denarja. Bolnik po uspešni eradikaciji praviloma ne potrebuje vzdrževalnega zdravljenja, zmanjšana je tudi potreba po bolniškem staležu. Zapleti (zlasti pogoste so krvavitve) so po eradikaciji bakterije mnogo redkejši (4).

---

#### RAZLOGI ZA NEUSPEH ZDRAVLJENJA

Uspešna odstranitev *H.pylori* je možna le, če protimikrobne učinkovine na mestu okužbe dosežejo koncentracijo, ki presega minimalno baktericidno koncentracijo in se takšno stanje zadržuje zadosti dolgo.

Glavni razlogi za neuspešno zdravljenje so:

- slabo sodelovanje bolnika;
- odpornost bakterije na predpisane protimikrobne učinkovine;
- učinkovitost zdravila je zmanjšana zaradi nizkega pH želodčnega soka;
- koncentracija protimikrobnih zdravil ni zadostna zaradi velikih količin bakterije;

Drugi redkejši vzroki za neuspeh zdravljenja so:

- bakterija se zadržuje intracelularno;
- bakterija preživi kot kokoidna oblika;
- motnja imunskega odgovora gostitelja;
- zgodnja ponovna okužba;

Možnost ponovne okužbe s *H. pylori* v štirih tednih po končanem zdravljenju so zgolj teoretične. V primeru pozitivne kontrole en mesec po antimikrobnem zdravljenju gre v glavnem za razrast osnovnega seva in ne za ponovno okužbo. V Sloveniji je možnosti za ponovno okužbo po uspešnem zdravljenju *H. pylori* le 0,5% letno (27).

Z odstranitvijo *H.pylori*, če za to obstaja indikacija, dosežemo umiritev kliničnih težav, padec koncentracije IgG in zmanjšanje nevtrofilne infiltracije želodčne sluznice, zaradi česar se kronično ulcerativno vnetje povsem pozdravi (4). Po uspešnem zdravljenju se vnetne spremembe v sluznici normalizirajo šele v roku treh do štirih let (31). Sedanja kombinacija eradikacijskega zdravljenja je relativno uspešna, pojavljajo pa se posamezni sevi, ki so odporni proti več protimikrobnim učinkovinam hkrati (4).

#### 1.10. ODPORNOST *H.PYLORI* NA PROTIMIKROBNE UČINKOVINE V SLOVENIJI

Med letoma 2007 in 2009 so v Sloveniji ugotovili popolno občutljivost bakterije *H. pylori* na amoksicilin in tetraciklin. V testiranem obdobju niso osamili niti enega izolata, ki bi bil na katerega od njiju odporen. Odpornost na klaritromicin in metronidazol je znašala 18,6% in 17,5%. Kombinirana odpornost proti metronidazolu in klaritromicinu je bila prisotna pri 4,1% primarnih izolatov. To po drugi strani pomeni, da je bil delež izolatov, ki so bili odporni proti najmanj eni izmed ključnih protimikrobnih učinkovin, 32%. Sevi po enkratnem ali večkratnem zdravljenju so bili tudi popolno občutljivi na amoksicilin in tetraciklin, odpornost na metronidazol, klaritromicin in ciprofloksacin pa je bila bistveno višja od tiste pri primarnih izolatih in je znašala 86,5%, 90,8% in 13,7%. To z drugimi besedami pomeni, da je po enkratnem ali večkratnem neuspelem eradikacijskem zdravljenju večina izolatov odpornih na obe ključni protimikrobni učinkovini in da je sekundarna odpornost bakterije *H. pylori* proti fluorokinolonom občutna (13).

#### 1.11. BIZMUT

Spojine, ki vsebujejo bizmut, učinkujejo baktericidno na *H.pylori* ter tudi povečajo baktericiden učinek antibiotikov (npr. klaritromicina). Ranitidin bizmutov citrat in klaritromicin delujeta sinergistično (29). Bizmut in sluz 'in vitro' tvorita kompleks glikoprotein-bizmut. To tvori oblogo na ulkusu in tako predstavlja bariero za kislino, kar pospeši celjenje ulkusa. Bizmut tudi stimulira proizvodnjo prostaglandinov (ki stimulirajo sekrecijo  $\text{HCO}_3^-$  v sluz) (30).

### 1.12. PROBIOTIKI IN *HELICOBACTER PYLORI*

Več študij je dokazalo inhibitoren vpliv probiotikov na rast *H.pylori*. Zmanjšajo gastrično vnetje, kolonizacijo ter gostoto bakterije. Pri uživanju probiotikov ob standardni terapiji, se poveča možnost uspešne eradikacije. Nobena študija pa še ni dokazala, da bi lahko probiotiki sami odstranili okužbo. Uživanje probiotikov med terapijo pa tudi pripomore h komplianci, saj se zmanjšajo neželeni učinki (diareja).

Verjetni mehanizmi pozitivnega vpliva probiotikov na okužbo s *H.pylori* so naslednji: kompeticija za adhezinske receptorje (pritrditev bakterije), proizvodnja antimikrobnih snovi (mlečna kislina, bakteriocini, avtolizini), stimulacija prizvanjanja mucina, stabilizacija črevesne sluzne bariere; Gastično vnetje pa zmanjšajo, ker modificirajo imunski odgovor na *H.pylori* (32,33,34).

### 1.13. RAZVOJ CEPIVA

Cepivo je ena od možnih oblik preprečitve okužbe in hkrati način zdravljenja že okuženih bolnikov. Bolniki naj bi ga jemali peroralno, vzpodbudilo pa naj bi razvoj sekretijskih protiteles razreda IgA in predvsem imunski odgovor Th2. Pri poskusih na živalih so že dokazali, da cepljenje z rekombinantnim antigenom ureaza B bakterije *H.pylori* ob dodatku toksina vibria kolere kot adjuvansa lahko bistveno zmanjša možnost nastanka okužbe in povzroči celo ozdravitev večine okuženih živali. Raziskovalci s pomočjo znanega bakterijskega genoma iščejo primerne kombinacije antigenov bakterije *H.pylori* in najprimernejši adjuvans (4). Kmalu pričakujemo, da bodo različna cepiva šla v fazo II in III kliničnih študij (35).

## 2. NAMEN DELA

Namen raziskave je ugotoviti način in uspešnost zdravljenja okužb z bakterijo *H. pylori* po različnih shemah protimikrobnega zdravljenja. Ugotoviti nameravamo:

- kakšen delež predstavlja posamezna shema zdravljenja;
- skupno uspešnost, uspešnost posamezne sheme in primerjave med njimi;
- katere sheme se prepisujejo največkrat kot prva terapija in katere kot druga, glede na priporočila oz. smernice;
- katere terapije so najmanj uspešne;
- v kolikšni meri se zdravniki odločajo za antibiogram;

To bomo naredili s pomočjo podatkov, ki nam jih bodo posredovali zdravniki bolnikov, ki so bili pozitivni na dihalnem testu s sečnino med letoma 2001 in 2009.

Predvidevamo, da so najpogostejše in tudi najučinkovitejše sheme zdravljenja kombinacije klaritromicina, amoksicilina in metronidazola (dva izmed treh), poleg ZPČ. Najmanj uspešne pa so verjetno ostale kombinacije. Pričakujemo, da zdravniki na podlagi več pozitivnih izvidov bolnika napotijo na antibiogram.

Glede na zmanjševanje uspešnosti eradikacije v zadnjih letih pričakujemo, da bo uspešnost eradikacije na spodnji meji, torej okoli 60%.

Naša hipoteza je tudi, da se zdravniki držijo priporočenih smernic. Torej, da uporabljajo kot prvo shemo amoksicilin + klaritromicin + ZPČ, kot drugo pa klaritromicin + metronidazol + ZPČ, v primeru večkratnih neuspešnih zdravljenja pa se odločajo na podlagi antibiograma oz. bolnike napotijo k gastroenterologu.

## 3. METODE

### 3.1. DIHALNI TEST S SEČNINO

Indikacije za uporabo sečnina dihalnega testa lahko razdelimo v dve skupini: primarna diagnostika – pri bolnikih, ki še niso bili nikoli zdravljeni zaradi okužbe s *H.pylori*, in kontrola uspešnosti eradikacije terapije, ko se ni pokazala potreba po kontrolni gastroskopiji in histološkem pregledu sluznice.

Na Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo za ugotavljanje okuženosti z bakterijo *H.pylori* uporabljajo dihalni test s sečnino 'Helicobacter Test INFAI, 75 mg prašek za peroralno raztopino' ter 'Helicobacter Test INFAI za otroke v starosti 3 – 11 let, 45 mg prašek za peroralno raztopino'.

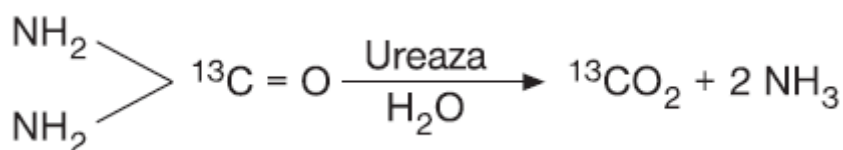


Slika 8 – test INFAI (18)

Da bo test učinkovit, morajo bolniki zaužiti 200 ml 100% pomarančnega soka ali 1 g citronske kisline v 200 ml vode (obrok, zaužit pred testom) ter navadno vodo, v kateri raztopimo prašek s  $^{13}\text{C}$ -sečnino. Bolnik se mora prej postiti vsaj 6 ur, najbolje čez noč. Postopek testiranja traja približno 40 minut. Da se izognemo lažno negativnemu rezultatu, moramo test opraviti vsaj štiri tedne po zadnji sistemski terapiji z protimikrobnimi zdravili in dva tedna po zadnjem odmerku zaviralcev izločanja želodčne kisline. To je še posebej pomembno po eradikacijski terapiji te bakterije. V enem odmerku je le 75 mg  $^{13}\text{C}$ -sečnine, zato ne pričakujemo možnosti prevelikega odmerjanja.

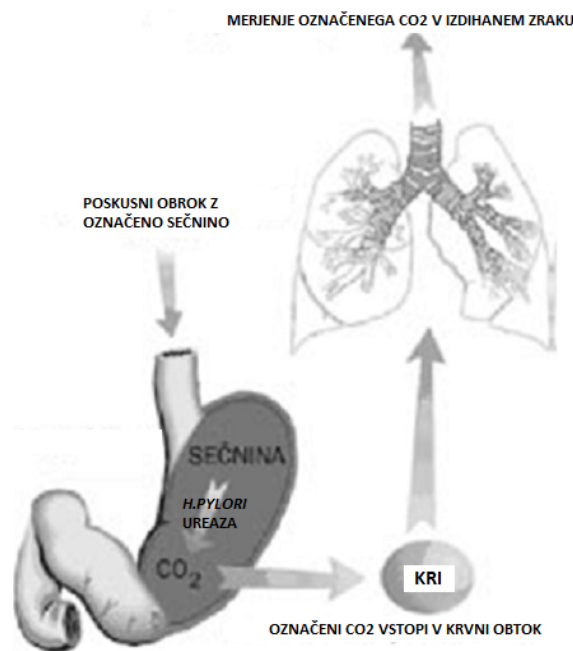
#### FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI

Označena sečnina se po zaužitju razširi v želodčno sluznico. V prisotnosti bakterije *H. pylori* se  $^{13}\text{C}$ -sečnina presnovi z ureazo, ki jo izloča ta bakterija.



Enačba 2 – presnova  $^{13}\text{C}$ -sečnine z ureazo

Ogljikov dioksid preide v krvne žile. Od tam se v obliki bikarbonata prenese v pljuča in se sprosti v izdihanem zraku kot  $^{13}\text{CO}_2$  (18).



**Slika 9 – pot sečnine pri okuženih po zaužitju (36)**

V prisotnosti bakterijske ureaze se razmerje med  $^{13}\text{C}$  in  $^{12}\text{C}$ -ogljikovimi izotopi znatno spremeni. Delež  $^{13}\text{CO}_2$  v izdihanem zraku je določen s spektrometrično metodo določanja razmerja mase izotopov (IRMS, isotope ratio mass spectrometry) in predstavljen kot absolutna razlika (vrednost  $\Delta\delta$ ) med 00-minutnimi in 30-minutnimi vrednostmi.

Ureazo v želodcu proizvajajo samo *H. pylori*. V želodčni flori so zelo redko našli druge bakterije, ki proizvajajo ureazo. Mejna točka za razločevanje na *H. pylori* negativne in pozitivne bolnike je določena kot  $\Delta\delta$ -vrednost 4 ‰. To pomeni, da povečanje  $\Delta\delta$ -vrednosti za več kot 4 ‰ pomeni okužbo. V primerjavi z bioptično diagnostiko okužbe s *H. pylori* je dihalni test v kliničnih preskušanjih na 457 bolnikih dosegel obseg občutljivosti 96,5% do 97,9% [95%-interval zaupanja, IZ: 94,05% - 99,72%] in obseg specifičnosti od 96,7% do 100% [95%-IZ: 94,17% - 103,63%].

V odsotnosti bakterijske ureaze se bo vsa količina zaužite sečnine po absorpciji iz prebavil presnovila enako kot endogena sečnina. Amoniak, ki nastane z bakterijsko hidrolizo (kot je opisano zgoraj), se vključi v presnovo v obliki  $\text{NH}_4^+$ .

#### FARMAKOKINETIČNE LASTNOSTI

Zaužita  $^{13}\text{C}$ -sečnina se presnovi v ogljikov dioksid in amoniak ali se vključi v cikel sečnine v telesu.

Povečanje količine  $^{13}\text{CO}_2$  merimo z izotopno analizo. Absorpcija in porazdelitev  $^{13}\text{CO}_2$  sta hitrejši od reakcije ureaze. Torej je razkroj  $^{13}\text{C}$ -sečnine z bakterijsko ureazo tista stopnja, ki omejuje hitrost celotnega postopka. Samo pri bolnikih, ki so pozitivni na *H. pylori*, 75 mg označene sečnine povzroči znatno povečanje  $^{13}\text{CO}_2$  v izdihanem zraku v prvih 30 minutah po zaužitju.



---

## POSTOPEK

Testni komplet vsebuje naslednje sestavine:

- kozarček (prostornina 10 ml, iz polistirena s polietilenskim pokrovčkom), ki vsebuje 75 mg  $^{13}\text{C}$ -sečnine praška za peroralno raztopino;
- označeni stekleni (ali plastični) epruveti za zbiranje, shranjevanje in prenašanje vzorcev za analizo (čas vzorčenja: 00-minutna vrednost in čas vzorčenja: 30-minutna vrednost);
- upogljiva slamica za zbiranje vzorcev izdihanega zraka v ustrezne vsebnike;
- podatkovni list za dokumentacijo bolnika;
- navodilo za uporabo;
- list z etiketami s črtno kodo in nalepka;

Postopek pričnemo z zbiranjem vzorcev za določitev začetne vrednosti (00-minutne vrednosti):

1. Izpolnimo formular s pacientovimi podatki.
2. Iz kompleta vzememo slamico in dve epruveti z napisom: "Čas vzorčenja: 00-minutna vrednost". Z epruvete odstranimo zamašek, odvijemo slamico in jo vstavimo v epruveto. Bolnik počasi izdihuje skozi slamico, dokler se notranja površina epruvete ne zarosi. Medtem ko bolnik neprekinjeno izdihuje, izvlečemo slamico in takoj zapremo epruveto s priloženim zamaškom. (Če ostane odprta več kot 30 sekund, bo izid testa morda napačen.) Epruveto držimo pokonci in nanjo prilepimo črtno kodo z napisom "00-minutna vrednost" tako, da so črte v vodoravnem položaju.
3. Po enakem postopku napolnimo z izdihanim zrakom še drugo epruveto (Oznaka: "Čas vzorčenja: 00-minutna vrednost").
4. Takoj po tem mora bolnik popiti 200 ml 100% pomarančnega soka ali 200 ml vode z 1 g citronske kisline.
5. Sledi priprava raztopine:  
Iz kompleta vzamemo platenko z napisom " $^{13}\text{C}$ -sečnina prašek", jo odpremo in do 3/4 napolnimo z navadno vodo. Platenko zapremo in jo previdno stresamo, dokler se prašek ne raztopi. Prelijemo vsebino v kozarec. Platenko do roba napolnimo z vodo še drugič in tretjič in dodamo to vsebino v kozarec (celotna količina vode mora biti približno 30 ml).
6. Raztopino mora bolnik popiti takoj. Zapišemo si točen čas zaužitja.
7. Trideset minut po zaužitju testne raztopine zberemo vzorca 30-minutnih vrednosti v preostala vsebnika (Oznaka: "Čas vzorčenja: 30-minutna vrednost"), kot je opisano v korakih 2. in 3. Za ta vzorca uporabimo nalepki z napisom »30-minutna vrednost«.
8. Ustrezno nalepko s črtno kodo nalepimo tudi na bolnikov podatkovni list. Na koncu zapečatimo paket z nalepko.
9. Epruvete pripravimo za merjenje na aparatu. Sledi analiza vzorcev.

---

## PODROBNOSTI TESTIRANJA IN ANALIZE VZORCEV IZDIHANEGA ZRAKA

Vzorci izdihanega zraka, zbrane v 10 ml epruvetah, analiziramo s spektrometrično metodo določanja razmerja mase izotopov (IRMS). Analiza razmerja med  $^{13}\text{C}$  in  $^{12}\text{C}$  v izdihanem ogljikovem dioksidu je sestavni del diagnostičnega postopka Testa Helicobacter INFAI. Natančnost testa je močno odvisna od kakovosti analize izdihanega zraka. Podroben opis parametrov analize zraka – linearnost, stabilnost (natančnost referenčnega plina), ter natančnost meritev – sta bistvena pogoja za točnost testnih rezultatov.

Specifikacije za določitev razmerja med  $^{13}\text{C}$  in  $^{12}\text{C}$ :

Koncept testa izdihanega zraka je zasnovan na uporabi s  $^{13}\text{C}$  specifično označene sečnine, katere porabo v presnovi nadzorujemo z merjenjem  $^{13}\text{CO}_2$  v izdihanem zraku.

Masni spektrometer mora imeti naslednje funkcije:

Večkratna ponovitev analize: Vsaj tri zaporedne analize istega vzorca.

Zavarovan dostop: Shranjevanje delovnih parametrov in rezultatov z varovanim dostopom, da se prepreči poznejše spreminjanje podatkov.

Nastavitev: Razmerje med  $^{13}\text{C}$  in  $^{12}\text{C}$  glede na standard PDB (Pee Dee Belemnite).

Zanka za vzorec:  $< 200 \mu\text{l}$ .

Glavni testi, s katerimi preverimo specifikacije, so linearnost, stabilnost (natančnost referenčnega plina) in natančnost meritev. Vsi masni spektrometri za analizo izdihanega zraka morajo ustrezati naslednjim specifikacijam:

Linearnost:  $\leq 0,5\text{‰}$  za vzorce izdihanega zraka v različnih koncentracijah med 1% in 7%  $\text{CO}_2$

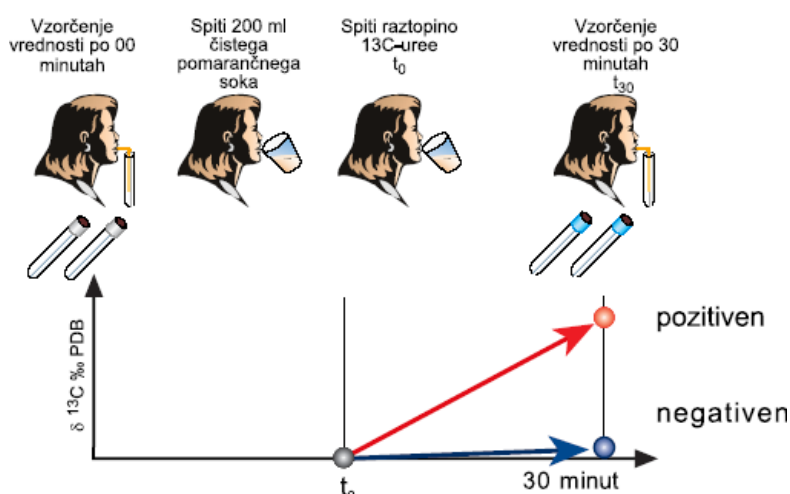
Stabilnost:  $\leq 0,2\text{‰}$  pri 10 zaporednih pulzih

Natančnost meritev:  $\leq 0,3\text{‰}$  pri običajni naravni prisotnosti  $^{13}\text{C}$ , z uporabo 10 ml epruvete s 3%  $\text{CO}_2$  v izdihanem zraku

Okužba s *H. pylori* je prisotna, če razlika  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  med osnovno vrednostjo in 30-minutno vrednostjo presega 4,0‰.

Uporabimo lahko tudi kakšno drugo primerno, validirano metodo, ki jo izvede usposobljen laboratorij. Pri otrocih je postopek enak, le da dobijo 45mg sečnine in popijejo 100ml pomarančnega soka (18).

### Helicobacter test INFAL<sup>®</sup> - postopek testiranja



Slika 10 – postopek testiranja dihalnega testa (18)

## TOKSIKOLOGIJA <sup>13</sup>C

Že normalno je v izdihanem zraku 1% <sup>13</sup>C od vsega izdihanega CO<sub>2</sub>. Urea z <sup>13</sup>C izotopom je telesu znana snov. Količina <sup>13</sup>C izotopa v človeškem telesu je približno 2g/kg, povprečen vnos pa 2-3g/dan. Zato vnos 100mg s <sup>13</sup>C označene sečnine, ki je ekvivalentna 21mg <sup>13</sup>C izotopa, predstavlja le 1% dnevnega vnosa <sup>13</sup>C izotopa. Prav tako je 100mg s <sup>13</sup>C označene sečnine malo, glede na dnevno sintezo sečnine v organizmu, ki je 20-30g/dan. Sečnina je netoksična v takšnih količinah. Tudi količina amoniaka, ki nastane, je premajhna, da bi povzročala toksične učinke. Tako <sup>13</sup>C kot <sup>13</sup>C-sečnina sta normalno v telesu prisotna v veliko večji količini, kot se uporabljata v tem testu (16).

### 3.2. STATISTIČNA ANALIZA – test hi-kvadrat

Da bi ugotovili ali se uspešnost terapij med seboj statistično razlikujejo, bomo opravili  $\chi^2$  (hi kvadrat) test. Za računanje bomo uporabili računalniški program SPSS, ki se uporablja za statistično analizo.

Ho: spremenljivki nista povezani (terapija in izid)

Ha: spremenljivki sta povezani.

Izračunano vrednost  $\chi^2(\text{exp})$ , ki jo dobimo, primerjamo z tabelarično vrednostjo  $\chi^2(\text{tab})$  pri 5% tveganju in 2 stopinjah prostosti. Če je vrednost, ki jo izračunamo manjša od tabelarične, privzamo da velja ničelna hipoteza (Ho). Če je izračunana vrednost večja od tabelarične, sprejmemo alternativno hipotezo (Ha);

### 3.3.PRIDOBIVANJE PODATKOV

Naredili smo retrospektivno študijo. Obravnavali smo podatke 12 021 analiz dihalnega testa s sečnino, ki so bili opravljeni na Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo od 17.maja 2001 do 31.decembra 2009. Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko.

Obravnavali smo vse paciente, ki so bili testirani vsaj dvakrat in so imeli vsaj en pozitiven izvid. Razdelili smo jih v skupine 'uspešna eradikacija', 'neuspešna eradikacija' in 'neopredeljeni'. Pod 'uspešna eradikacija' smo uvrstili vse paciente, ki so imeli enega ali več pozitivnih izvidov, katerim je sledil negativen izvid. Pod 'neuspešna eradikacija' smo uvrstili vse, ki so imeli same pozitivne izvide. 'Neopredeljeni' so bili pacienti, pri katerih je bila večja časovna razlika med izvidi (vsaj 6 mesecev zaradi možnosti ponovne okužbe ali razrasta ponovnega seva), prav tako pa tudi tisti, kjer je bil test prehitro izveden ali pa se je pojavila okužba. Teh nismo upoštevali.

Paciente smo razporedili po naročnikih (ali zdravnikih) ter vsakemu posebej poslali pošto z dopisom, navodili in tabelo za izpolnjevanje. V tabelo so morali vpisati shemo zdravljenja, ki so jo predpisali določenemu pacientu po oz. pred določenim izvidom dihalnega testa. Poleg tega so označili tudi, če je bil opravljen antibiogram.

Naknadno smo upoštevali še 3 izvide dihalnega testa, ki so nam jih posredovali zdravniki za svoje paciente.

## 4. REZULTATI

Od vseh 12021 analiz dihalnega testa je bilo 3413 pozitivnih (rezultat nad 4‰) in 8608 negativnih (4‰ ali manj).

Pod 'uspešna eradikacija' smo uvrstili 626 pacientov, ki so imeli skupaj 1490 izvidov. Pod 'neuspešna eradikacija' smo uvrstili 313 pacientov, ki so imeli skupaj 907 izvidov. Največ pozitivnih izvidov pri istem bolniku je bilo 10.

Tako smo na koncu dobili 939 pacientov (z 2397 izvidi), ki so bili testirani vsaj dvakrat in so imeli vsaj en pozitiven izvid. Za te paciente smo želeli ugotoviti sheme zdravljenja.

Skupno število bolnikov, za katere smo dobili povratne informacije, je bilo 132. Med njimi je bilo 100 žensk in 32 moških, starostni razpon je bil od 4 do 80 let, povprečna starost pa 40 let.

Od teh 132 bolnikov, je bilo 94 uspešno ozdravljenih, pri 38 pa bakterije niso izkoreninili. Pridobili smo podatke o 201 shemi zdravljenja.

Uporabljale so se naslednje kombinacije protimikrobnega zdravljenja:

- amoksicilin + metronidazol,
- klaritromicin + metronidazol,
- amoksicilin + klaritromicin,
- amoksicilin + azitromicin,
- amoksicilin + ciprofloksacin,
- amoksicilin + oksitetraciklin,
- oksitetraciklin,
- metronidazol + oksitetraciklin,
- azitromicin + metronidazol,
- ciprofloksacin + metronidazol,
- amoksicilin + levofloksacin,
- amoksicilin+ klaritromicin + metronidazol,
- amoksicilin + ciprofloksacin + metronidazol in
- azitromicin + klaritromicin;

Poleg dveh oz. treh protimikrobnih zdravil je bil predpisan tudi ZPČ ali ranitidin bizmutov citrat oz. oboje.

|                               | amoksidin<br>metromidazol | klaritromicin<br>metromidazol | amoksidin<br>klaritromicin | amoksidin<br>azitromicin | amoksidin<br>ciprofloksacin |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| <b>USPEŠNO</b>                | 23 (40,0%)                | 38 (47,5%)                    | 24 (58,5%)                 | 3 (50,0%)                | 2 (50,0%)                   |
| <b>NEUSPEŠNO</b>              | 36 (60,0%)                | 42 (52,5%)                    | 17 (41,5%)                 | 3 (50,0%)                | 2 (50,0%)                   |
| ŠTEVILO<br>POSAMEZNIH TERAPIJ | 59                        | 80                            | 41                         | 6                        | 4                           |
| DELEŽ POSAMEZNIH<br>TERAPIJ   | 29,4%                     | 39,8%                         | 20,4%                      | 3,0%                     | 2,0%                        |

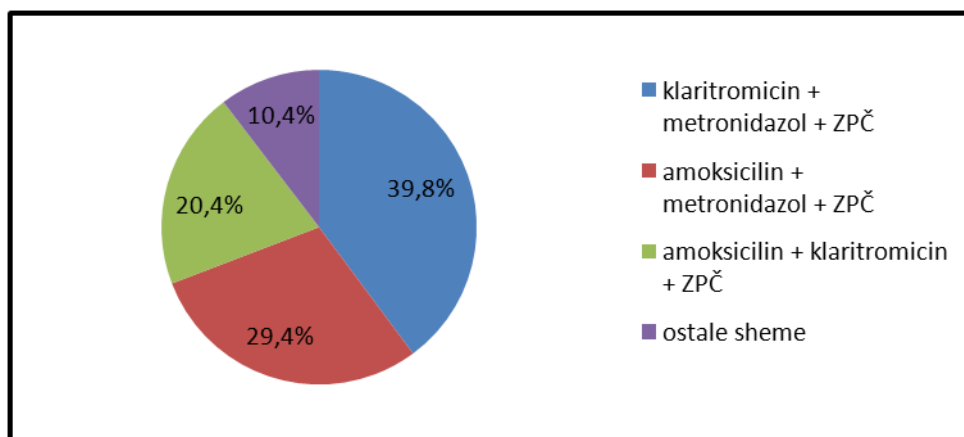
|                               | amoksidin<br>oksitetraciklin | oksitetraciklin | metronidazol<br>oksitetraciklin | metronidazol<br>azitromicin | metronidazol<br>ciprofloksacin |
|-------------------------------|------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| <b>USPEŠNO</b>                | 0                            | 0               | 0                               | 0                           | 0                              |
| <b>NEUSPEŠNO</b>              | 2                            | 2               | 1                               | 1                           | 1                              |
| ŠTEVILO<br>POSAMEZNIH TERAPIJ | 2                            | 2               | 1                               | 1                           | 1                              |
| DELEŽ POSAMEZNIH<br>TERAPIJ   | 1,0%                         | 1,0%            | 0,5%                            | 0,5%                        | 0,5%                           |

|                               | amoksidin<br>levofloksacin | amoksidin<br>klaritromicin<br>metronidazol | amoksidin<br>ciprofloksacin<br>metronidazol | azitromicin<br>klaritromicin | <b>SKUPAJ</b> |
|-------------------------------|----------------------------|--|---|------------------------------|---------------|
| <b>USPEŠNO</b>                | 0                          | 0  | 1   | 1                            | 92 (45,8%)    |
| <b>NEUSPEŠNO</b>              | 1                          | 1  | 0   | 0                            | 109 (54,2%)   |
| ŠTEVILO<br>POSAMEZNIH TERAPIJ | 1                          | 1  | 1   | 1                            | 201           |
| DELEŽ POSAMEZNIH<br>TERAPIJ   | 0,5%                       | 0,5%                                       | 0,5%  | 0,5%                         | 100%          |

**Tabela II – število, delež in uspešnost posameznih terapij**

### A. POGOSTOST VSEH SHEM ZDRAVLJENJA:

Napogosteje (v 89,6%) so se uporabljale sheme, kjer sta bila poleg zaviralca protonske črpalke izbrani dve od treh protimikrobnih učinkovin (amoksicilin, klaritromicin, metronidazol). Vse ostale so predstavljale le 10,4%. Najpogosteje predpisana shema zdravljenja je bila klaritromicin + metronidazol + ZPČ (39,8%), sledila ji je amoksicilin + metronidazol + ZPČ (29,4%), tretja najpogostejša pa je bila amoksicilin + klaritromicin + ZPČ z 20,4%. Ostale sheme so predstavljale zelo majhen delež, zato smo jih v nadaljevanju obravnavali skupaj.



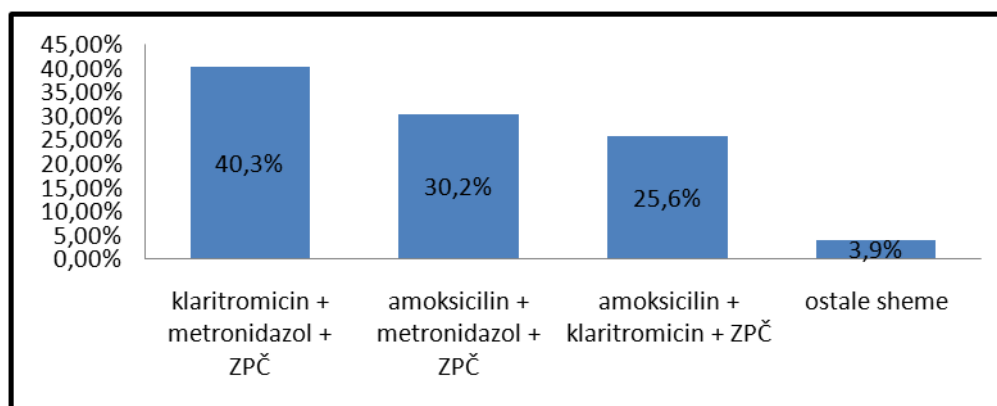
N = 201

Slika 11– uporabljene sheme zdravljenja

### B. VRSTNI RED ZDRAVLJENJA V PRAKSI

#### - PRVO ZDRAVLJENJE

Največ bolnikov je kot prvo zdravljenje prejelo shemo klaritromicin + metronidazol + ZPČ (40,3%), sledila je shema amoksicilin + metronidazol + ZPČ z 30,2%, nato pa shema amoksicilin + klaritromicin + ZPČ z 25,6%. Vse ostale sheme so predstavljale le 3,9%.

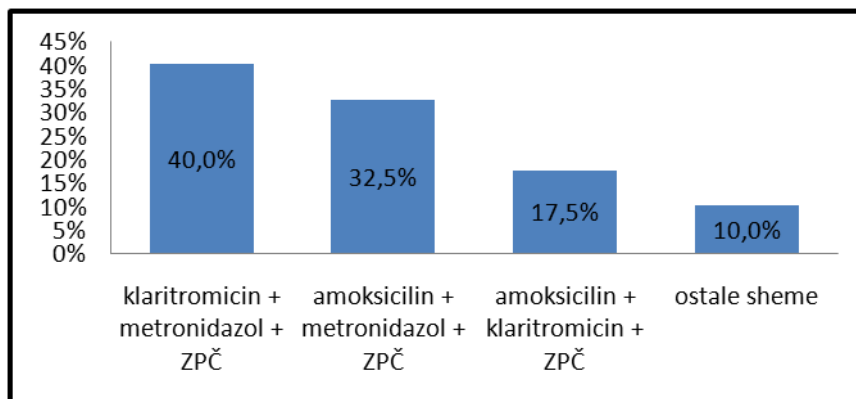


N = 129

Slika 12 – Prvo zdravljenje

#### - DRUGO ZDRAVLJENJE

Najpogosteje se je kot drugo zdravljenje predpisovalo kombinacijo klaritromicina + metronidazola + ZPČ (40,0%), sledila je shema amoksicilin + metronidazol + ZPČ z 32,5%, amoksicilin + klaritromicin + ZPČ z 17,5%, ter vse ostale sheme skupaj z 10%.

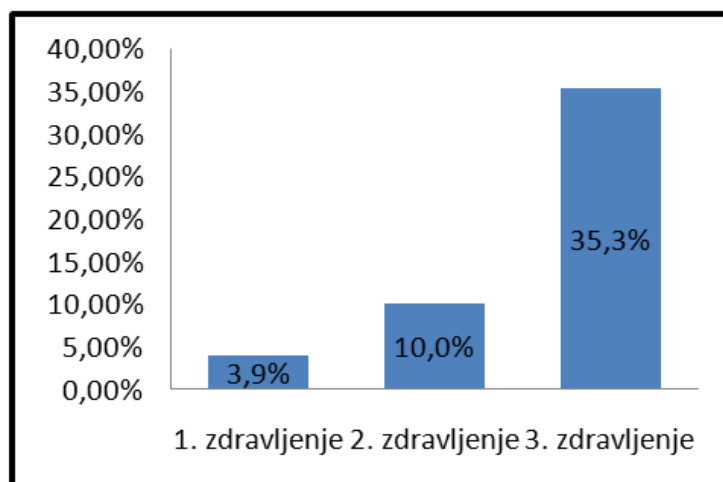


N = 40

**Slika 13 – Drugo zdravljenje**

#### - ZDRAVLJENJE Z DRUGIMI SHEMAMI

Če izvzamemo prve tri najpogostejše sheme zdravljenja in pogledamo le vse ostale skupaj, vidimo, da so se prvem zdravljenju predpisovale v 3,9%, v drugem v 10,0%, v tretjem v 35,3%, v četrtem pa se niso predpisovale.



N = 21

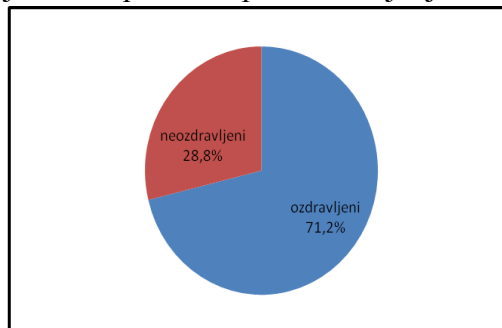
**Slika 14 – zdravljenje z ostalimi shemami**



### C. USPEH ZDRAVLJENJA:

#### - USPEŠNO OZDRAVLJENI BOLNIKI

Od 132 bolnikov, je bilo 94 uspešno ozdravljenih (71,2%), pri 38 (28,8%) pa bakterije niso izkoreninili. Od 94 uspešno ozdravljenih bolnikov je bilo pri 21,3% potrebno večkratno zdravljenje, pri 78,7% pa je bilo uspešno že prvo zdravljenje.

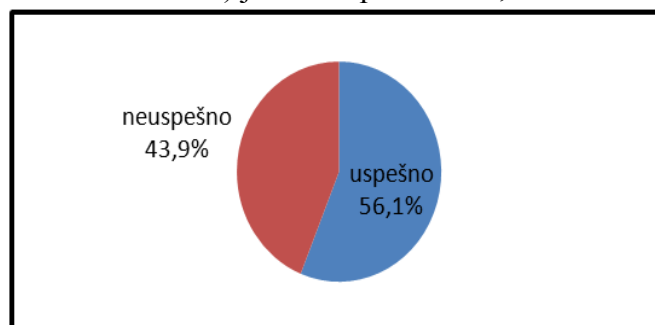


N = 132

**Slika 15 – uspešnost ozdravitve bolnikov**

#### - SKUPNA USPEŠNOST TERAPIJ

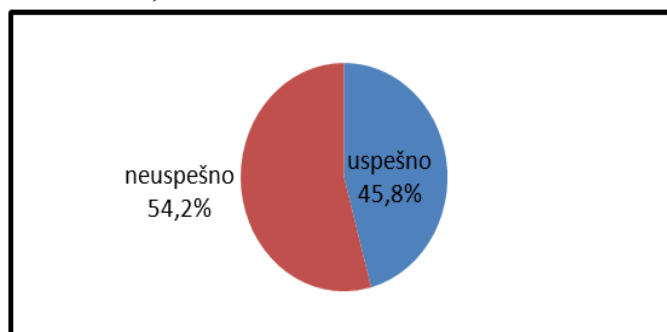
Prvo zdravljenje (s katerokoli shemo) je bilo uspešno v 56,1%.



N = 132

**Slika 16 – uspešnost prve terapije**

Če pa upoštevamo (poleg prve) še vse nadaljne terapije (drugo, tretjo itd.), se uspešnost vseh terapij skupaj zniža na 45,8%

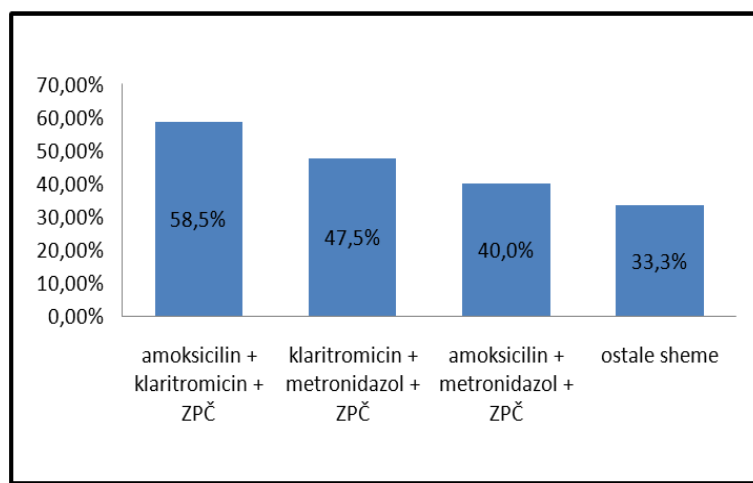


N = 201

**Slika 17 – skupna uspešnost vseh terapij**

#### - USPEŠNOST POSAMEZNE SCHEME

Najuspešnejša shema zdravljenja je bila kombinacija amoksisilina, klaritromicina in ZPČ, ki je bila uspešna pri 24 bolnikih od 41-ih oz. v 58,5% [95%-interval zaupanja, IZ: 43,5% - 73,6%]. V skupini bolnikov, zdravljenih z shemo klaritromicin + metronidazol + ZPČ je bilo 80 bolnikov, uspeh zdravljenja je bil 47,5% [95%-interval zaupanja, IZ: 36,6% - 58,4%]. 59 bolnikov je prejemalo zdravljenje z amoksisilinom, metronidazolom in ZPČ, uspešnost je bila 40% [95%-interval zaupanja, IZ: 27,5% - 52,5%]. Vse ostale sheme, s katerimi se je zdravilo 21 bolnikov, se bile 33,3% uspešne.



N = 201

**Slika 18 – uspešnost posameznih shem zdravljenja**

#### STATISTIČNA ANALIZA

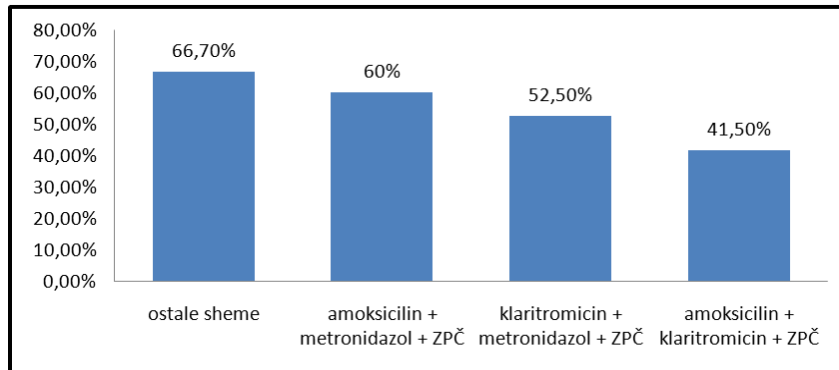
Primerjali smo uspešnost zdravljenja prvih treh najpogostejših in najuspešnejših terapij. Izračun smo naredili s pomočjo programa SPSS.

$$\chi^2 (\text{exp}) = 3,715$$

Ker je izračunana vrednost manjša od tabelarične ( $\chi^2(\text{tab}) = 5,991$ ), privzamemo, da velja ničelna hipoteza. To pomeni, da med temi tremi terapijami ni statistično značilnih razlik v uspešnosti zdravljenja.

#### D. NEUSPEŠNOST POSAMEZNIH SHEM ZDRAVLJENJA

Izmed vseh zdravljenj so bile najmanj uspešne tiste, ki so predstavljale najmanjši delež (10,4%). To so bile vse ostale kombinacije razen prvih treh najpogostejših. Od prvih treh najpogostejših zdravljenj, pa je bila najmanj uspešna shema amoksicilin + metronidazol + ZPČ.



N = 201

**Slika 19 – neuspešnost posameznih shem zdravljenja**

#### E. ANTIBIOGRAM

Na antibiogram so zdravniki paciente napotili le osemkrat, in sicer dva pacienta že po prvem pozitivnem dihalem testu, dva po enem neuspešnem zdravljenju, dva po treh in dva po štirih neuspešnih zdravljenjih.

## 5. RAZPRAVA

Pri ugotavljanju kako pogosto se določene sheme zdravljenja uporabljajo z namenom izkoreninjenja bakterije, smo najprej upoštevali vse terapije, ne le prvo. Ugotovili smo, da so zdravniki najpogosteje (89,6%) predpisovali prve tri sheme, kombinacije dveh izmed treh protimikrobnih učinkovin (amoksicilin, klaritromicin, metronidazol), kar je v skladu s smernicami in tudi potrditev naše hipoteze.

Podatek, da so kot prvo zdravljenje najpogosteje predpisali metronidazol, klaritromicin in ZPČ (40,3%), nam pokaže, da se niso držali smernic. Kot prvo zdravljenje bi morali namreč predpisati terapijo amoksicilin, klaritromicin z ZPČ, ki pa je bila šele na tretjem mestu z 25,6%. Tudi skupno je ta shema predstavljala komaj petino vseh zdravljenj (20,4%). Po prvem neuspešnem zdravljenju so najpogosteje (v 40%) predpisali shemo klaritromicin, metronidazol in ZPČ, ki je v tem primeru priporočena.

Toda tu ne gre za kritiko zdravnikom. Ne moremo namreč pričakovati popolne skladnosti s smernicami, saj moramo upoštevati, da so naši podatki od leta 2001 naprej, smernice pa so se v tem obdobju spreminjale. Na splošno pa velja, da smernice za eradikacijo priporočajo kombinacijo dveh protimikrobnih učinkovin (izbirali naj bi med amoksicilinom, klaritromicinom in metronidazolom, poleg ZPČ). Predpisovanje v drugačnem vrstnem redu, kot je priporočeno po smernicah, lahko pripišemo tudi temu, da zdravniki spremljajo informacije o odpornosti protimikrobnih učinkovin in temu primerno spreminjajo shemo zdravljenja. V nekaterih klinikah pa so tudi pozorni na neželene učinke zdravil. Npr. Na gastroenterološki kliniki v Ljubljani zaradi pogostejših neželenih učinkov na amoksicilin, najpogosteje predpisujejo shemo klaritromicin, metronidazol in ZPČ.

Iz vrstnega reda in pogostosti zdravljenj smo ugotovili, da so v primeru neuspešnega izkoreninjenja bakterije vedno pogosteje prepisovali kombinacije, ki ne spadajo med prve tri najpogostejše. Pri prvem zdravljenju so se predpisale v 3,9%, v drugem pa v 10%. Najbolj pa je opazna razlika pri tretjem zdravljenju, saj so te sheme predstavljale že kar 35,3% predpisanih terapij, kar je bilo pričakovano.

Pri 71,2% bolnikih so bakterijo sicer uspešno izkoreninili, toda pri nekaterih (20,4%) je bilo potrebno večkratno zdravljenje. Nas je v nadaljevanju bolj zanimala uspešnost posameznih terapij in uspešnost vseh terapij skupaj.

Skupna uspešnost vseh terapij je bila 45,8%, če pa smo upoštevali le prvo zdravljenje je bil ta odstotek 56,1. V 90. letih prejšnjega stoletja je bilo zdravljenje proti *H. pylori* uspešno v 90 ali več odstotkih. Ta odstotek uspešnosti zdravljenja je zadnja leta padal in se je leta 2004 gibal v razponu med 65,5% in 83,8% in tudi danes je uspešnost zdravljenja večinoma nižja od 80% (13,27). Ta trend upadanja smo opazili tudi v tej diplomski nalogi.

Najuspešnejša terapija je bila amoksicilin, klaritromicin in ZPČ (58,5%), ki je po slovenskih smernicah priporočena kot prvo zdravljenje, toda uporabljala se je skupno le v 20,4%, pri prvem zdravljenju pa v 25,6%. Shemi, ki sta se najpogosteje predpisali (klaritromicin + metronidazol + ZPČ in amoksicilin + metronidazol + ZPČ) sta bili manj uspešni (47,5% in 40%). Vidmo pa, da je bila v našem primeru druga priporočena shema

po smernicah tudi dejansko druga najuspešnejša. Najmanj uspešne pri zdravljenju pa so bile vse ostale sheme (vse razen prvih treh), kar je bilo pričakovano. Iz tega lahko sklepamo, da so slovenske smernice primerne.

Med temi tremi terapijami smo sicer ugotovili razlike v uspešnosti zdravljenja, toda te niso bile statistično značilne. Tudi v drugih študijah ugotavljajo, da uspešnost tritirne sheme (amoksicilin + klaritromicin/metronidazol + ZPČ) danes v večini držav ne presega uspešnosti, ki bi bila večja od 80% in je v nekaterih študijah nižja od 60%, tako kot je bilo tudi v našem primeru (13).

Med letoma 2007 in 2009 so v Sloveniji ugotovili 18,6% odpornost na klaritromicin in 17,5% na metronidazol. Sevi po enkratnem ali večkratnem zdravljenju so bili popolno občutljivi na amoksicilin in tetraciklin, odpornost na metronidazol, klaritromicin in ciprofloksacin pa je bila bistveno višja od tiste pri primarnih izolatih in je znašala 86,5%, 90,8% in 13,7%. To z drugimi besedami pomeni, da je po enkratni ali večkratnem neuspelem eradikacijskem zdravljenju večina izolatov odpornih na obe ključni protimikrobni učinkovini. Sekundarna odpornost je odvisna tako od količine učinkovine kot tudi od kombinacije protimikrobnih učinkovin v uporabljenih shemah zdravljenja (13). Naši podatki o uspešnosti posameznih shem sovpadajo z rezultati proučevanja odpornosti *H.pylori* na protimikrobne učinkovine. Vidimo, da je verjetno odpornost bakterije glavni vzrok za našo nizko uspešnost zdravljenja, sploh pa to velja za bolnike, ki so bili večkrat neuspešno zdravljeni.

Dopuščamo torej možnost, da je slabšo uspešnost terapije doprinesel začetni izbor učinkovin. Kadar namreč uporabimo nezadostno začetno protimikrobno zdravljenje, je poleg stranskih učinkov zdravil edini resni učinek zdravljenja samo nastanek odpornosti proti do takrat še učinkoviti učinkovini v shemi. Tako lahko kaj kmalu ostanemo brez učinkovite protimikrobne učinkovine, s katero bi v pravi kombinaciji lahko ozdravili bakterijo. Tako so lahko v drugi shemi zamenjali le eno protimikrobno učinkovino in je lahko posledično prišlo do ponovnega neuspešnega zdravljenja. Če bi se zdravniki že pri prvem zdravljenju odločali za priporočeno prvo shemo, bi bila lahko zdravljenja uspešnejša.

Iz naših rezultatov in rezultatov drugih študij smo ugotovili, da je zdravljenje okužbe z bakterijo *H. pylori* v zadnjih letih vse manj učinkovito. Glavni razlog za to je porast odpornosti bakterije proti ključnim protimikrobnim učinkovinom, ki se uporabljajo v različnih shemah za eradikacijsko zdravljenje. Glede na to, da je tritirna ali celo štiriterna terapija veliko bolj kompleksna, je bila prav gotovo nizka uspešnost zdravljenja tudi posledica slabe compliance pri nekaterih pacientih. Toda tega vpliva posebej v naši študiji nismo ugotavljali.

Po dveh neuspešnih zdravljenjih je po slovenskih smernicah potrebno bolnika napotiti antibiogram, toda večina zdravnikov je predpisalo le drugo kombinacijo protimikrobnih zdravil. V nasprotju s pričakovanim, so bolnike napotili na antibiogram redko (le osemkrat), pa še to neskladno s smernicami. Štiri bolnike so napotili prezgodaj, štiri pa prepozno, kar ni v skladu z našo hipotezo.

Odpornost na protimikrobne učinkovine je potrebno stalno spremljati in glede na ugotovitve spreminjati shemo zdravljenja. Testiranje odpornosti je po trenutnih priporočilih v Sloveniji priporočeno šele po večkratnem neuspešnem zdravljenju. Če bi že po prvem ali vsaj drugem neuspešnem zdravljenju pacienta napotili na antibiogram, bi bili rezultati uspešnejši. Tako pa smo imeli kar veliko bolnikov z 3,4 ali celo 5 terapijami. Zato je razumljivo, da je bil v naši študiji tudi to vzrok nizke uspešnosti eradikacije.

Zadnja priporočila evropskega združenja za raziskave bakterije *H.pylori* "Maastricht III" ugotavljajo potrebo po rednem spremljanju odpornosti te bakterije na protimikrobne učinkovine in postavljajo mejo odpornosti, ko je zaradi neučinkovitosti potrebno razmišljati o drugačnih shemah začetnega zdravljenja (za klaritromicin 15–20% in metronidazol 40%) (13). V Sloveniji nimamo tradicije rednega letnega spremljanja odpornosti bakterije *H. pylori*, toda glede na visok odstotek neuspešnega zdravljenja in velikega števila pacientov z večkratnimi terapijami, bi bilo to smiselno izvajati.

V več kliničnih študijah so ugotovili, da je zdravljenje veliko manj uspešno, če je bakterija odporna na eno o protimikrobnih učinkovin. Pri zdravljenju z amoksicilinom, klaritromicinom in ZPČ se je ob odpornosti na klaritromicin uspešnost zdravljenja zmanjšala iz 87,8% na 18,3%. Če so namesto klaritromicina predpisali levofloksacin, se je ob odpornosti na levofloksacin uspešnost znižala iz 75% na 33%, pri metronidazolu pa iz 89,4% na 64,4% ob odpornosti nanj (37, 38).

Odpornost bakterije *H. pylori* proti makrolidom je navzkrižna, zato lahko tudi uporaba katerega koli makrolidnega antibiotika v preteklosti prispeva k nastanku odpornosti te bakterije (13).

Meta analiza kontroliranih raziskav zdravljenja okužbe s *H. pylori* je pokazala, da je 14 dnevno zdravljenje uspešnejše kot 7 dnevno zdravljenje za 12% (95% interval zaupanja: 7% – 17%) (36). Smiselno bi bilo razmisliti tudi o tej spremembi ali pa narediti kakšno študijo v Sloveniji.

Večkrat bi lahko poskusili s terapijo amoksicilin, levofloksacin, ZPČ, ki je bila v meta analizi leta 2006 uspešna v 87% (40). V našem primeru je bila ta shema uporabljena le enkrat, zato težko govorimo o njeni uspešnosti. Poskusili bi lahko tudi z visokimi odmerki ZPČ in amoksicilina (ZPČ 3 × 40 mg, amoksicilin 3 × 1000 mg). Ta kombinacija ni bila med našimi pacienti nikjer prosotna.

Kakršno koli zdravljenje pa mora temeljiti na preverjenih podatkih o stopnji odpornosti bakterije *H. pylori* in uspešnosti eradikacijskega zdravljenja.

Glede na sinergistično delovanje prepatov z bizmutom, bi bilo priporočljivo predpisovanje ranitidin bizmutovega citrata pri eradikacijski terapiji. To je tudi v svetovnih smernicah, toda v Sloveniji ni dosegljiv. Pacienti hodijo ponj v sosednjo Italijo. Smiselno bi bilo stopiti v stik s proizvajalcem in ga povprašati o vzrokih za ukinitvev zdravila na slovenskem

trgu ali pa ga izdelovati generično, saj mu je leta 2009 potekla patentna zaščita (41). Glede na pozitivne učinke, ki jih imajo probiotiki pri zdravljenju *H. pylori*, bi bilo smiselno priporočiti njihovo jemanje ob zdravljenju. Prav tako pa bi lahko še izboljšali complianco, saj bi poleg vseh pozitivnih učinkov, ki jih imajo, tudi zmanjšali neželene učinke protimikrobnih zdravil (diarejo).

## 6. SKLEP

Cilj naše raziskave je bilo ugotoviti, katere terapije se najpogosteje predpisujejo ter v kakšnem vrstnem redu, v kolikšni meri se zdravniki držijo priporočenih smernic ter kakšna je uspešnost teh terapij.

Ugotovili smo:

- Najpogosteje so se predpisovale sheme, ki vsebujejo dve izmed treh ključnih protimikrobnih učinkovin (amoksicilin, klaritromicin, metronidazol), kar je v skladu s smernicami.
- Ozdravljenih je bilo 71,2% bolnikov, toda približno petina jih je potrebovala večkratno zdravljenje.
- Rezultati so nam pokazali, da je bila najuspešnejša terapija tista, ki je tudi priporočena kot prva po smernicah (amoksicilin + klaritromicin + ZPČ), toda po pogostosti predpisovanja je bila šele na tretjem mestu. Naslednja najuspešnejša (metronidazol + klaritromicin + ZPČ) pa je bila tista, ki je v smernicah priporočena kot druga terapija. Iz tega smo ugotovili, da so smernice ustrezne, toda problem je naraščajoča odpornost protimikrobnih učinkovin. Nobena terapija namreč ni presegla 60% uspešnosti.
- Pacienti so bili preredko napoteni na antibiogram.

Omejitev naše študije je bilo majhno število odgovorov zdravnikov in rezultati bi bili veliko bolj realni, če bi dobili odgovor za vseh 939 bolnikov. Poleg tega pa so bili odgovori, ki smo jih dobili, velikokrat površni ali nepopolni in zato tudi nekaterih nismo mogli upoštevati.

Smiselno bi bilo razmisliti o ponovni uvedbi zdravil z bizmutom v terapijo, bolnikom pa bi morali vedno svetovati tudi uživanje probiotikov ob terapiji.

Najverjetneje smo pri izkoreninjenju bakterije *H. pylori* prišli do točke, ko bo potrebno ponovno premisliti o obstoječih priporočilih zdravljenja. Glede na vse večjo stopnjo odpornosti in dejstvo, da novih antibiotikov za zdravljenje okužbe s to bakterijo ni na vidiku, menimo, da je prav spremljanje odpornosti bakterije in učinkovitosti zdravljenja ena izmed tistih točk, ki jim moramo v prihodnosti nameniti večjo pozornost in več sredstev.



## 7. LITERATURA

1. Kocijančič A., Mrevlje F., Štajer F.: Interna medicina; 3.izdaja; Littera picta, Ljubljana, 2005; 461-492;
2. Bresjanec M., Ribarič S., Bunc M., Črne FINDERLE N., Grubič Z., Kamarič L. in sod.: Izbrana poglavja iz patološke fiziologije, 9.izdaja, Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2003; 171-8;
3. <http://www.nature.com/nrd/journal/v2/n2/images/nrd1010-f2.gif>
4. Tepeš B.: *Helicobacter pylori*; Krka v medicini in farmaciji 1999, 20:Suppl 1, 1-49;
5. J. Reberšek-Gorišek, Ž. Pinter, M. Pocajt, R. Kavalar, D. Novak: Prikaz raziskav bakterije *Helicobacter pylori* v splošni bolnišnici Maribor od leta 1988 do 2005; Zdravn vestn 2006; 75: Supl. II: 41-8;
6. M. Gubina, B. Tepeš, G. Vidmar, A. Ihan, J. Logar, B. Wraber, J. Poljanec in sod.: Prevalenca protiteles proti bakteriji *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2005; Zdrav vestn 2006; 75: 169-73;
7. Mičetić – Turk D., Urlep D., Krajnc M., Knehtl M.: Diagnostična vrednost neinvazivnih testov pri okužbi s *Helicobacter pylori* v otroški dobi; Med razgl 2006; 45: 79-89;
8. Kocijančič B., Orel R., Osredkar J.: Dispepsija; Pliva Ljubljana, 2006; 4-5, 8-13;
9. [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/51/H\\_pylori\\_ulcer\\_diagram\\_en.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/51/H_pylori_ulcer_diagram_en.png)
10. dr. Borut Štabuc, 2.6.2010
11. Kocijančič A., Mervlje F.: Interna medicina; 1.izdaja; DZS, Ljubljana, 1998; 365-379;
12. Brown LM.: *Helicobacter pylori*: Epidemiology and Routes of Transmission; Epidemiol Rev 2000; 22(2):283-97;
13. Jeverica S., Tepeš B., Ihan A., Skvarč M.: Primarna odpornost bakterije *Helicobacter pylori*; Zdrav vestn 2010; 79: 25-30;
14. Fanti L, Ieri R, Mezzi G, Testoni PA, Passaretti S, Guslandi M.: Long-term Follow-up and Serologic Assessment After Triple Therapy with Omeprazole or Lansoprazole of Helicobacter-associated Duodenal Ulcer, J Clin Gastroenterol 2001; 32(1): 45–48;
15. J. Andrews, B. Marsden, D. Brown, V. S. Wong, E. Wood, in M. Kelsey.: Comparison of three stool antigen tests for *Helicobacter pylori* detection; J Clin Pathol 2003; 56(10): 769–771;
16. P. Malferheiner: Expert report on the clinical documentation for the product Pylori 13, Medical Instruments Corporation; Part IC3;
17. Eudrapharm, SMPC Pylobactell, <http://eudrapharm.eu/eudrapharm/showDocument?documentId=7262500088504301692>;
18. INFAI, SMPC; <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Helicobacter/emea-combined-h140sl.pdf>
19. Meridian Diagnostics, Inc: *Helicobacter pylori* Antigen detection, Italija, 1997;
20. Univerzitetni klinični center Ljubljana, Gastroskopija, <http://www3.kclj.si/index.php?m=2&s=2&odd=1&id=398&o=2>
21. <http://www.littleleakers.com/images/EGD.gif>

22. Matjaž Koželj: Nobelova nagrada za medicino v letu 2005 za odkritje bakterije *Helicobacter pylori*; Zdrav vestn 2006; 75: 1-2;
23. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, in sod.: Current Concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report; Gut 2007; 56: 772–81;
24. Tepeš B, Križman I. Priporočila za zdravljenje okužbe s *Helicobacterjem pylori* v Sloveniji. Zdrav Vestn 1998; 67: 159–62;
25. Tepeš B. *Helicobacter pylori* v novem milenijumu; Gastroenterolog 2004; 8: Supl. 2: 54–9;
26. Tepeš B.: Predlog priporočil za obravnavo bolnikov z dispepsijo v Sloveniji; Zdrav vestn 2006; 75: 297–302;
27. Tepeš B., Gubina M.: Razlogi za neuspeh antimikrobnega zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* in naše terapevtske možnosti; Zdravn vestn 2004; 73: 503-6;
28. Calvet X, García N, López 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;
29. SMPC, Pylorid;  
[http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs/CPS-%20Monographs/CPS-%20\(General%20Monographs-%20P\)/PYLORID.html](http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs/CPS-%20Monographs/CPS-%20(General%20Monographs-%20P)/PYLORID.html);
30. Wagstaff AJ, Benfield P, Monk JP.: Colloidal bismuth subcitrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in peptic ulcer disease; Drugs, 1988; 36(2):132-57;
31. Tepeš B., Zaltel-Kragelj L., Gubina M., Ihan A., Poljak M., Križman I.: Two to four year histological follow up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication; J Pathol 1999; 188: 24-29;
32. Park SK, Park DI, Choi JS, Kang MS, Park JH, Kim HJ in sod: The effect of probiotics on *Helicobacter pylori* eradication, Hepatogastroenterology, 2007; 54(79):2032-6,
33. F. Canducci, F. Cremonini, A. Armuzzi, S. Di Caro, M. Gabrielli, L. Santarelli in sod.: Probiotics and *Helicobacter pylori* eradication, Digestive and Liver Disease, 2002; 34: Suppl 2, S81-S83;
34. D. Lesbros-Pantoflickova, I. Corthésy-Theulaz in A. L. Blum *Helicobacter pylori* and Probiotics; J. Nutr 2007;137: Suppl: Effects of Probiotics and Prebiotics; 812S-818S;
35. Velin D, Michetti P.: Advances in vaccination against *Helicobacter pylori*; Expert Rev Gastroenterol Hepatol; 2010; 4(2):157-66;
36. Osredkar J.: Dihalni test s sečnino – njegovo mesto v diagnostiki; Zdrav vestn 2004; 73: 13–7;
37. Megraud F. *H pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. Gut. 2004; 53:1374-84;
38. Perna F, Zullo A, Ricci C, Hassan C, Morini S, Vaira D. Levofloxacin-based triple therapy for *H pylori* re-treatment: a role of bacterial resistance. Dig Liver Dis 2007; 39:1001-5;
39. Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? Can J Gastroenterol 2003; 17(Suppl B):36B-40B;

40. Saad RJ, Schoenfeld P., Hyungjin Myra Kim, Chey W.D.: Levofloxacin-Based Triple Therapy versus Bismuth-Based Quadruple Therapy for Persistent *Helicobacter pylori* Infection: A Meta-Analysis; *Am J Gastroenterol*, 2006; 101:488–96;
41. <http://www.thepharmaletter.com/>: Glaxo Wellcome's Pylorid Launched In First Market; <http://www.thepharmaletter.com/file/91930/glaxo-wellcomes-pylorid-launched-in-first-market.html>;