

PROBLEMATIKA REZISTENCE *HELICOBACTER PYLORI* K ANTIMIKROBNÍM LÉČIVŮM

MUDr. Jindra Lochmannová jr.¹, doc. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.², doc. MUDr. Otto Lochmann, CSc.³

¹Interní klinika 2. LF UK, Praha

²Ústav mikrobiologie LF UP v Olomouci

³emeritní docent Ústavu mikrobiologie 2. LF UK, Praha

Práce je věnována problematice rezistence *Helicobacter pylori* k antibiotikům. Je diskutován způsob testování rezistence na antibiotika (E-test, fluorescenční metoda, molekulárně genetické postupy) a možnosti antibiotické léčby.

V našem souboru byly zjištěny značné rozdíly v rezistenci ke klaritromycinu (<5%) a metronidazolu, kde rezistence činila více než 40%. Na základě výsledků lze jako léčbu I. volby u infekcí způsobených *H. pylori* doporučit spíše kombinaci klaritromycinu s amoxicilinem a omeprazolem.

Klíčová slova: *Helicobacter pylori*, antibiotika, rezistence, terapie.

RESISTANCE OF *HELICOBACTER PYLORI* TO ANTIBIOTICS

The paper deals with resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics. Special attention is paid to *H. pylori* resistance testing to antibiotics (E-test, fluorescence method, molecular-genetic procedures) and possibilities of antibiotic treatment.

Our experimental set demonstrated significant differences in resistance to clarithromycin (<5%) and metronidazole (above 40%). Based on the results of our study it may be recommended to use the combination of clarithromycin with amoxicillin and omeprazole as the first option therapy.

Key words: *Helicobacter pylori*, antibiotics, resistance, therapy.

Úvod

Recentně získané podklady označují mikroba *Helicobacter pylori* za příčinné agens vzniku chronické gastritidy, na jejímž podkladě se může rozvinout vředová choroba (1). Chronická gastritida vede obvykle k atrofické formě, při níž dochází velmi často k metaplazii sliznice fundu antrálního typu, která může vyústit v maligní formu onemocnění (1).

Léčba infekcí způsobených *H. pylori* je komplexní. Její nedílnou součástí je podávání antibiotik. Nejčastěji bývá používána kombinace amoxicilinu s klaritromycinem a inhibitory protonové pumpy (omeprazolem). Další možnost představuje např. aplikace klaritromycinu s metronidazolem a omeprazolem. Dříve používané preparáty jako bismut, H₂ antihistaminika, antacida a cytoprotektivní látky již nepatří k aktuálně používaným lékům (1, 2, 3).

V současné době je celosvětově pozorována zvyšující se rezistence bakterií k antibiotikům a tento problém se týká i druhu *H. pylori*. Je proto nutné, především u chronických infekcí, vzít v úvahu i možnost selhání antibiotické léčby z důvodu přítomnosti rezistentního kmene.

Cílem práce bylo stanovení citlivosti kmenů *H. pylori* k vybraným antibiotikům v podmínkách České republiky a posouzení možností antibiotické léčby.

Materiál a metodika

Materiál ke studiu pocházel z biopsií získaných od pacientů ošetřovaných na Endoskopickém centru Interní kliniky 2. LF UK a zpracovaných na Ústavu lékařské mikrobiologie 2. LF UK v období 1998–1999.

Transport do laboratoře byl prováděn v transportním Stuartově médiu (Oxoid). Vzorek byl vyšetřen mikroskopicky podle Grama a kultivačně. Pro kultivaci byl použit krevní agar obohacený sérem, koňskou krví, heminem a speciálním suplementem (Oxoid). Kultivace probíhala v mikroaerofilním prostředí (5% O₂ a 10% CO₂) při 37 °C po dobu 5 dnů. Pozitivita byla ověřována mikroskopicky a ureázovým testem.

Stanovení citlivosti bylo prováděno E-testem za stejných podmínek jako kultivace a v souladu s doporučenou metodikou podle NCCLS na Ústavu lékařské mikrobiologie na 2. LF UK (4).

Výsledky a diskuze

Celkem bylo ve sledovaném období vyšetřeno 201 kmenů *H. pylori* izolovaných od 201 pacientů. Výsledky stanovení citlivosti k antimikrobním léčivům jsou uvedeny v tabulce 1.

Výsledky získané v našem souboru jsou srovnatelné s hodnotami rezistence *H. pylori* ve východní Evropě v letech 1998–2000. Rezistence k metronidazolu se pohybovala kolem 40%, ke klaritromycinu nepřesáhla

10%, k aminopenicilinům, tetracyklinům a fluorchinolonům byla zanedbatelná (5). Je však nutné zdůraznit, že např. v USA byl prokázán vysoký stupeň rezistence současně k metronidazolu a klaritromycinu (tabulka 2) (6).

Naproti tomu jsou hodnoty rezistence *H. pylori* k antibiotikům v některých zemích

Tabulka 1. Rezistence *H. pylori* k vybraným antibiotikům v podmínkách České republiky

Antibiotikum	Rezistence (v %)
amoxicilin	0
klaritromycin	4
tetracyklin	4
ciprofloxacin	0
metronidazol	42

Tabulka 2. Rezistence *H. pylori* v USA

Antibiotikum	Rezistence (v %)
metronidazol	53
klaritromycin	51
cefexim	4
amoxicilin	0
tetracyklin	0

Tabulka 3. Rezistence *H. pylori* ve Skotsku

Antibiotikum	Rezistence (v %)
amoxicilin	0
metronidazol	7
klaritromycin	8
ciprofloxacin	2
tetracyklin	1

Tabulka 4. Rezistence *H. pylori* v různých lokalitách Belgie a Anglie

Země	Město	Antibiotikum	Rezistence (v %)
Belgie	Brusel	metronidazol	35
		klaritromycin	13
	Yvoir	metronidazol	27
		klaritromycin	22
Anglie	Londýn	metronidazol	51
		klaritromycin	3
	Essen	metronidazol	35
		klaritromycin	2

Tabulka 5. Rezistence *H. pylori* u dětí

Země	Antibiotikum	Rezistence (v %)
Francie	klaritromycin	16
	amoxicilin	0
Španělsko	klaritromycin	29
	metronidazol	24
Polsko	klaritromycin	42
Japonsko (intrafamiliární přenos)	klaritromycin	11

Tabulka 6. Antibiotická léčba infekcí způsobených *H. pylori*

Antibiotická léčba I. volby	Antibiotická léčba II. volby
amoxicilin 2 × 1g + klaritromycin 2 × 500 mg + omeprazol 2 × 20 mg celková doba léčby: nejméně 7 dní	klaritromycin 2 × 500 mg + metronidazol 2–3 × 500 mg + omeprazol 2 × 20 mg tetracyklin 4 × 500 mg + metronidazol 2–3 × 500 mg + omeprazol 2 × 20 mg celková doba léčby: nejméně 7 dní

západní Evropy (např. ve Skotsku) podstatně nižší (tabulka 3) (7). Podobně nízké hodnoty byly dokumentovány i v Holandsku (8).

Zajímavé je srovnání rezistence v různých lokalitách téže země, jak je uvedeno v tabulce 4 (9, 10). Různé hodnoty mohou být, mimo jiné, podmíněny skladbou obyvatel. Například v Bruselu je množství přistěhovatelské populace, zatímco na malém městě (Yvoiru) tvoří základ domácí obyvatel (9).

Velmi nepříznivě vyzněly výsledky studií prováděných u dětských pacientů. Dokumentují jednak geografické rozdíly, jak vyplývá z tabulky 5, jednak různost epidemiologické situace v rodině (intrafamiliární přenos) (11, 12).

Metodicky není určování citlivosti či rezistence *H. pylori* k antimikrobním léčivům jednoduché. Je to způsobeno především dosti obtížnou kultivací a problematickými pasážemi. *H. pylori* potřebuje již při odběru materiálu na vyšetření speciální odběrové médium. Pro vlastní kultivaci je rovněž nutná speciální půda s patřičným suplementem, dále mikroaerofilní prostředí, příslušná teplota a delší délka inkubace (3–5 dní). To všechno komplikuje práci v laboratoři, která musí být na všechny

tyto podmínky vybavena. V současné době se stanovuje citlivost *H. pylori* k antibiotikům těmito metodami:

1. difuzní diskový test
2. mikrodiluční kvantitativní metoda

Literatura

1. Martínek J, Špičák J. Onemocnění žaludku a dvanáctníku. Triton, Praha, 2000.
2. Hynie S. Farmakologie v kostce. Triton, Praha, 1999.
3. Hynie S. Speciální farmakologie. Karolinum, Praha, 2002.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twelfth informational supplement. NCCLS, 2002.
5. Boyanova L. Status of *H. pylori* resistance in the east of Europe. Clin Microbiol Infect 2001;7:28–31.
6. Samra Z, Shumely H, Niv Y, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* isolates to metronidazole, clarithromycin, tetracycline, amoxicillin and cefixime in patients after treatment failure. Clin Microbiol Infect 2003; 9:8–12.
7. Chatsuman T, Paton F, Heading R, Amies S. Antimicrobial susceptibilities and mechanisms of macrolide and fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori* isolated in Scotland. Abstract C2–61, 41th ICAAC, Chicago 2001; p. 112.
8. Arents N, Thijs J, Van Zwet A, Kleibeuker J. A six- year surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in a large study population in the Netherlands. Abstract C2–1319, 41th ICAAC, Chicago 2001; p. 136.
9. Glupczynski Y, Nizet H, Berthin C, et al. Prevalence of primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* at two different locations in Belgium. Clin Microbiol Infect 2003; 9:14–17.
10. Elviss NC, Owen RJ, Teare EL, Brathnach A, Shety N. Development of antibiotic resistance surveillance for *Helicobacter pylori* infecting dyspeptics in south-east England – a review of progress. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 71–73.
11. Allarcon T, Domingo D, Martinez M, Garcia J, Lopez-Brea M. High level clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* from pediatric patients. Abstract G1557, 41th ICAAC, Chicago 2001; p.271.
12. Rozynek E, Dzierzanowska-Fangrat D, Celinska-Cedro P, Jozwiak P, Dzierzanowska D. Analysis of primary resistance to clarithromycin of *Helicobacter pylori* strains isolated from children. Clin Microbiol Infect 2001; 7:131–134.
13. De La Obra Sanz P, Hernandez J, Martinez M, Alarcon T, Lopez- Brea M. Prevalence of antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* clinical strains. Clin Microbiol Infect 2002; 8:98–101.

3. E-test
4. fluorescenční metody
5. molekulárně genetické metody.

Z praktického hlediska přichází nejčastěji v úvahu difuzní diskový test a E-test. Není však pochyb o tom, že nejpřesnějších a nejrychlejších výsledků lze dosáhnout pomocí molekulárně genetických metod.

Závěr

Rozdíly v rezistenci *H. pylori* jsou podmíněny mnoha faktory. Lze předpokládat, že jsou způsobeny i výběrem podávaných antibiotik. V největší míře se na těchto rozdílech podílí neracionální léčba infekčních chorob, která může zapříčinit vznik rezistence. Na této skutečnosti se podílí také pohlaví, např. u žen je rezistence k metronidazolu zhruba 3× vyšší než u mužů (13), což je pochopitelné vzhledem k rozdílné indikaci tohoto léku u žen a mužů. Rovněž udržování délky optimálního dávkování, které činí obvykle 7–14 dnů, snižuje nárůst rezistence. Na základě našich výsledků a prokázané vyšší frekvence kmenů *H. pylori* s rezistencí k metronidazolu v podmínkách České republiky, lze jako léčbu I. volby doporučit spíše kombinaci klaritromycinu, amoxicilinu a omeprazolu (tabulka 6). Rozhodujícím prvkem však stále zůstává správná klinická diagnóza.